



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA CELULAR,  
EMBRIOLOGIA E GENÉTICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA  
CELULAR E DO DESENVOLVIMENTO

Luan Freitas de Oliveira

**DEFICIÊNCIA INTELECTUAL FAMILIAL NA GRANDE  
FLORIANÓPOLIS: EPIDEMIOLOGIA E INVESTIGAÇÃO DE  
CASOS SELECIONADOS.**

Florianópolis  
2014



Luan Freitas de Oliveira

**DEFICIÊNCIA INTELECTUAL FAMILIAL NA GRANDE  
FLORIANÓPOLIS: EPIDEMIOLOGIA E INVESTIGAÇÃO DE  
CASOS SELECIONADOS.**

Dissertação de mestrado submetida  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Biologia Celular e do  
Desenvolvimento da Universidade  
Federal de Santa Catarina para a  
obtenção do título de Mestre em  
Biologia Celular e do  
Desenvolvimento, sob a orientação  
da Professora Doutora Angelica  
Francesca Maris.

Florianópolis  
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Oliveira, Luan Freitas de  
Deficiência Intelectual Familiar na Grande  
Florianópolis: Epidemiologia e Investigação de Casos  
Selecionados / Luan Freitas de Oliveira ; orientadora,  
Angelica Francesca Maris - Florianópolis, SC, 2014.  
106 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa  
Catarina, Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-  
Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento.

Inclui referências

1. Biologia Celular e do Desenvolvimento. 2.  
Deficiência Intelectual. 3. Deficiência Intelectual  
familiar. 4. Epidemiologia. 5. Grande Florianópolis. I.  
Maris, Angelica Francesca. II. Universidade Federal de  
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Biologia  
Celular e do Desenvolvimento. III. Título.

**“Deficiência intelectual familiar na Grande Florianópolis: epidemiologia e investigação de casos selecionados”**

por

Luan Freitas de Oliveira

Dissertação julgada e aprovada em sua forma final pelos membros titulares da Banca Examinadora (Port. 16/PPGBCD/2014) do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento - UFSC, composta pelos Professores Doutores:


Orientadora:



---

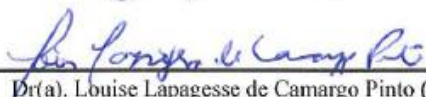
Dr(a). Angelica Francesca Maris (Presidente/Orientadora)

Banca Examinadora:



---

Dr(a). Yara Costa Netto Muniz (BEG/CCB/UFSC)



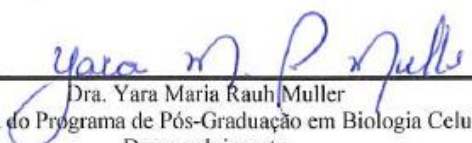
---

Dr(a). Louise Lapagesse de Camargo Pinto (HIJG)



---

Dr(a). Márcio Ferreira Dutra (BEG/CCB/UFSC)



---

Dra. Yara Maria Rauh Muller  
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento

Florianópolis, 12 de setembro de 2014.



*Dedico este trabalho aos meus pais Lazoniel Divino e Ana Lidia Freitas,  
meus grandes exemplos de vida, amor, carinho e dedicação,  
por estarem sempre ao meu lado, incentivando  
a busca dos meus objetivos.*





## AGRADECIMENTOS

Início meus agradecimentos à DEUS, já que, Ele colocou pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta! Gostaria de agradecer a CAPES pelo apoio financeiro concedido através da bolsa, importante para execução deste trabalho.

“E aprendi que se depende sempre

De tanta, muita, diferente gente

Toda pessoa sempre é as marcas

Das lições diárias de outras tantas pessoas.

É tão bonito quando a gente entende

Que a gente é tanta gente

Onde quer que a gente vá

É tão bonito quando a gente entende

Que nunca está sozinho

Por mais que pense estar...” (Caminhos do coração – Gonzaguinha.)

Quero agradecer à minha orientadora Prof. Dra. Angelica Francesca Maris, por ter confiado em mim e por todos os ensinamentos transmitidos ao longo desse caminho pelas idas e vindas às escolas especiais, e pelas longas conversas que tínhamos nesses caminhos, por estar disposta a nos ajudar sempre que preciso, mesmo se o mundo estivesse desabando à sua volta, das suas chamadas aos seus conselhos muito obrigado. Cada dia no laboratório foi muito importante na minha formação profissional e pessoal.

À minha amiga Nathacha Baretto, companheira de laboratório, por meses fomos só nós dois no laboratório, por toda a ajuda que você sempre me ofereceu, pelas risadas, almoços, conversas compartilhadas, e por tudo mais que ainda compartilharemos dos momentos de estudo aos momentos de lazer, muito obrigado.

Aos demais colegas do laboratório, ao Lucas e a Raquel. À Maristela, que sempre parava para nos ouvir nos momentos de angústia, que também nunca mediu esforços a nos ensinar, o meu também muito obrigado. Aos meninos da iniciação científica Marcela, João e Layra, que me ajudaram na inserção dos dados. Ao Ricardo Piucco pela ferramenta criada que irá auxiliar e muito ao laboratório de Neurogenética.

Aos Professores da Pós Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento pelas disciplinas muito bem ministradas e pelos conhecimentos passados que muito contribuiu para minha formação! Obrigado!

A Dra. Ilíada Rainha de Souza, por ter me aconselhado quando cheguei aqui na Universidade Federal de Santa Catarina, como não conhecia ninguém foi a primeira pessoa que me estendeu a mão e disse os caminhos a seguir. E logo depois me apresentou a Dra. Angelica. O meu também muito Obrigado!

Aos Diretores, Professores, Pais e Alunos das Escolas Especiais da Grande Florianópolis, sem a ajuda de vocês esse projeto não teria acontecido, em especial a Elaine Piucco diretora da FCEE, pela ajuda sempre concedida.

Às minhas amigas aqui de Florianópolis, Gisele Cristina, Eduarda Dutra, Patrícia Zacchi, e aos outros amigos que aqui fiz também. Muito Obrigado por sempre estarem comigo.

Ao Rodrigo Hammerschmidt, por todo carinho, apoio e incentivo, sem a sua ajuda e o seu companheirismo eu não teria conseguido. Obrigado por sempre estar ao meu lado, até mesmo nos momentos de dúvidas e nervosismo, e por sempre acreditar no meu potencial.

Às minhas amigas da época de Faculdade, Naiane, Bruna, Nilva e Edillany, que mesmo à distância vocês sempre estão presentes, sinto muito a falta de vocês, mas receber o carinho e a amizade que temos é para mim muito importante. Amo vocês poias do meu coração.

Aos meus grandes e eternos amigos de Chapada e de todos os lugares, sempre estamos indo uns atrás dos outros rs. Ricardo, Hellen, Ana Paula, Pedro, Maria Luiza, Pollyana, Camila, Reicyla, Paulo, Henrique, Murilo. Não tenho palavras para descrever o quanto vocês são especiais em minha vida, ter uma amizade como a de vocês me faz acreditar que Deus tem um propósito em nossas vidas. E eu sou muito grato de ele ter escolhido vocês para serem meus amigos. Não posso esquecer de uma grande amiga que eu perdi durante esse ano, Christianny Silveira, saudades eternas amiga.

À minha amada vó, Antônia Freitas, por todas as orações sempre feitas, pelo amor e carinho que a gente só recebe de uma avó dedicada e querida como a senhora. Obrigado por me esperar sempre com um abraço carregado de amor e saudades, a senhora é muito importante em minha vida exemplo de bondade, generosidade, tenho muito orgulho de seu teu neto. Te amo!!

Às pessoas mais importantes da minha vida, meus amados pais, Lazoniel e Ana Lídia. Obrigado por estarem sempre buscando o melhor para mim, muitas vezes abdicado dos próprios sonhos para que eu pudesse

realizar os meus e por sempre incentivarem o meu crescimento pessoal e profissional, acompanhando com orgulho e entusiasmo todos os passos dados ao longo da minha vida. Amo muito vocês!

Agradeço em especial aos membros da banca, Dr(a). Sylvia Regina Pedrosa Maestrelli, Dr(a). Louise Lapagesse de Camargo Pinto, Dr. Márcio Ferreira Dutra e Dr(a). Yara Costa Neto Muniz, por cordialmente aceitarem corrigir esta dissertação. Considerações que com certeza serão muito bem-vindas para a melhoria deste trabalho.

Obrigado a todos que de certa forma contribuíram para a realização deste trabalho.

“Estudar o fenômeno da doença sem livros é como navegar sem mapa, mas  
estudar em livros sem ver pacientes é como não navegar”

**William Osler**



## RESUMO

OLIVEIRA, L.F. **Deficiência intelectual familiar na grande Florianópolis: epidemiologia e investigação de casos selecionados.** Florianópolis, 2014. Dissertação de Mestrado em Biologia Celular e do Desenvolvimento – Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2014.

A deficiência intelectual (DI) afeta cerca de 1 a 3% da população mundial, estando distribuída desigualmente entre os países industrializados e os países em desenvolvimento. É caracterizada como capacidade intelectual sensivelmente inferior à média, com significativas limitações que influenciam diretamente o funcionamento intelectual, as habilidades práticas, conceituais e sociais, que se manifestam até os 18 anos de idade, caracterizando-se assim uma doença do neurodesenvolvimento. Para avaliar o funcionamento intelectual, são realizados testes variados, sendo que o mais comum ainda é o do quociente de inteligência (QI). Dentre as DI herdadas, a consanguinidade é um considerável fator de risco. Quando casos semelhantes de deficiência intelectual ocorrem várias vezes em uma mesma família, geralmente se caracteriza a DI familiar. O presente estudo teve como objetivo avaliar a etiologia da DI familiar na Grande Florianópolis (18º SDR). Para o levantamento epidemiológico da DI e para a identificação de grupos familiares com mais de um indivíduo com DI, foram aplicados questionários de triagem, respondidos pelos pais e ou responsáveis dos alunos de 10 escolas especiais dessa região. Adicional ao objetivo principal foi implementado um Banco de Dados Biológico (BDB), devido a necessidade de se obter uma melhor organização e eficiência na guarda e coleta de dados do presente estudo. 884 questionários foram respondidos e analisados. Observamos uma maior prevalência do sexo masculino na população estudada, 34% dos alunos avaliados apresentam casos possivelmente familiares, um total de 306 casos. Dentre os casos com etiologia conhecida a Síndrome de Down (SD), foi a mais relevante, representando 14% de todos os 884 alunos investigados. E quando analisados os diagnósticos feitos conforme os níveis de gravidade, a que

teve um maior predomínio foi a deficiência intelectual moderada (DIM). Cinco casos familiares foram selecionados para serem investigados em maior profundidade. O presente estudo vem a contribuir no conhecimento da DI familiar e levanta reflexões sobre a alta incidência da DI familiar. Este trabalho chama atenção para a necessidade de medidas públicas de prevenção e de aconselhamento genético para as famílias dos pacientes com doenças genéticas, em todos os níveis de atenção à saúde.

**Palavras-chave:** Deficiência Intelectual, Deficiência Intelectual familiar, Epidemiologia.



## ABSTRACT

OLIVEIRA, LF. **Familial intellectual disability in Florianópolis: epidemiology and investigation of selected cases.** Florianópolis, 2014. Dissertação de Mestrado em Biologia Celular e do Desenvolvimento – Pós-Graduação em Biologia Celular e do Desenvolvimento, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2014.

Intellectual disability (ID) affects about 1-3% of the world population and is unevenly distributed between industrialized and developing countries. It is characterized as an intellectual ability significantly below average, with significant limitations that directly influence intellectual functioning, practical, conceptual and social skills, which manifest before 18 years of age, thus characterizing a disease of neurodevelopment. To assess intellectual functioning, various tests are performed, and the most common is still the intelligence quotient (IQ) test. When similar cases of intellectual disability occur repeatedly in the same family, it usually characterizes familial ID. Among the inherited causes of ID, inbreeding is a major risk factor. The present study aimed to evaluate the etiology of familial ID in the Florianópolis Region (SDR 18). For the epidemiological survey of ID and to identify familial groups with more than one individual with ID, screening questionnaires were answered by the parents or guardians of students with special needs from 10 special education schools in this region. Additional to the main design, a Biological Data Bank (BDB) was implemented because of the need for a better organization and efficiency in guarding and collecting data from the present study. 884 questionnaires were returned and analysed. We observed a higher prevalence of males in the study population, 34% of the enrolled students represent possible familial cases, a total of 306. Among the students with known etiology, Down Syndrome (DS) was the most important, accounting for 14% of all 884 students investigated. And when the analysis of the diagnoses was made according to levels of severity of the ID, the higher prevalence was moderate ID. Five familial cases were selected to be investigated in greater depth. The present study contributes to the knowledge of familial ID and raises reflections about the high incidence of familial ID. This paper calls attention to the need for public prevention policies and genetic counselling for families of patients with genetic diseases, at all levels of health care.

**Keywords:** Intellectual Disability, Intellectual Disability familial, Epidemiology.



## **Lista de Abreviaturas**

AAIDD: Associação Americana de Deficiência Intelectual e do Desenvolvimento (*American Association of Intellectual and Developmental Disabilities*);

ADNPM: Atraso no Desenvolvimento Neuropsicomotor;

APAE: Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais;

aCGH: Hibridização Genômica Comparativa por microarray (*array Complete Genome Hybridization*);

BBS: Síndrome de Bardet Biedl;

BDB: Banco de Dados Biológico;

CEPSH: Comissão de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;

CID – 10: Classificação Internacional de Doenças;

DI: Deficiência Intelectual;

DIL: Deficiência Intelectual Leve;

DIM: Deficiência Intelectual Moderada;

DIP: Deficiência Intelectual Profunda;

DIS: Deficiência Intelectual Severa;

DMS IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*);

DNA: Ácido Desoxirribonucleico;

FCEE: Fundação Catarinense de Escolas Especiais;

FISH: Hibridização in situ com fluorescência;

mhGAP: Programa de Ação em Saúde Mental Gap ( Mental Health Gap Action Programme);

OMS: Organização Mundial de Saúde;

PC: Paralisia Cerebral;

PCR: Reação em Cadeia da Polimerase;

QI: Quociente de Inteligência;

RNA: Ácido Ribonucleico;

SD: Síndrome de Down;

SDR: Secretaria de Desenvolvimento Regional;

SXF: Síndrome do X-Frágil;

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

UFSC: Universidade Federal de Santa Catarina;



## Lista de Figuras

Figura 1. Regiões da 18ª SDR _____	35
Figura 2. Fluxograma dos processos de seleção para os casos do estudo _____	48
Figura 3. Casos Consanguíneos _____	56
Figura 4. Heredograma familiar: Caso I (Incluí o caso II). _____	58
Figura 5. Heredograma familiar: Caso III. _____	63
Figura 6. Indivíduos afetados - caso III. _____	64
Figura 7. Heredograma familiar: Caso IV. _____	66
Figura 8. Heredograma familiar: Caso V. _____	67
Figura 9. Indivíduos afetados - Caso V. _____	70



## **Lista de Gráficos**

Gráfico 1. Casos de DI por Gênero: Relação de casos de DI por gênero	50
Gráfico 2. Casos Adicionais de DI na Família.	51
Gráfico 3. Panorama familiar de alunos com um ou mais casos adicionais de DI.	52
Gráfico 4. Diagnósticos Informados.	53
Gráfico 5. DI familiar: Gerações Afetadas por Gênero.	55





## **Lista de Tabelas**

Tabela 1. Condição/ Diagnóstico Informado: \_\_\_\_\_ 54



## Sumário

1. INTRODUÇÃO	29
1.1 Deficiência intelectual	29
1.1.1 A relevância da DI	30
1.1.2 Avaliação da deficiência intelectual.	31
1.1.3 Causas da deficiência intelectual	32
1.1.4 Prevalência e distribuição da deficiência intelectual	33
1.1.5 Deficiência intelectual no Brasil e no Estado de SC	34
1.1.6 Diagnóstico etiológico da DI genética	36
1.1.7 Deficiência intelectual familiar	39
2. JUSTIFICATIVA	42
3. OBJETIVOS	43
3.1 Objetivo Geral	43
3.2 Objetivos Específicos	43
4. MATERIAL E MÉTODOS	43
4.1 Sujeitos da pesquisa	43
4.2 Questionários de Triagem	44
4.3 Análise dos questionários, classificação e seleção dos casos familiares e início de formação de um Banco de Dados com as informações coletadas.	45
4.4 Investigação aprofundada de casos selecionados	47
5. RESULTADOS:	49
5.1 Dados epidemiológicos	49
5.2 Casos Familiares Selecionados	55
5.3 Descrição de casos familiares selecionados.	57
5.3.1 Casos I e II.	57

5.3.2 Caso III.	61
5.3.3 Caso IV.	65
5.3.4 Caso V	67
6. DISCUSSÃO	70
6.1 Dados Epidemiológicos	70
6.2 Casos Selecionados	77
7. CONCLUSÕES	83
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
9. PERSPECTIVAS	85
REFERÊNCIAS	86
APÊNDICE A - Questionário Escolas Especiais 1	94
APÊNDICE B - Questionário Escolas Especiais 2	97
APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre Esclarecido – Etapa 1	102
APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre Esclarecido – Etapa 2	104

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Deficiência intelectual

Deficiência intelectual (DI) é caracterizada como capacidade intelectual sensivelmente inferior à média, com significativas limitações que influenciam diretamente o funcionamento intelectual, as habilidades práticas, conceituais e sociais, que se manifestam até os 18 anos de idade, caracterizando-se assim como uma doença do neurodesenvolvimento de acordo a AAIDD (*American Association of Intellectual and Developmental Disabilities*, 2014). A deficiência intelectual pode ser definida como sindrômica quando outros sistemas em desenvolvimento (físico, metabólico ou neuronal) também são afetados. E como não-sindrômica ou inespecífica, quando não existem outras manifestações fenotípicas e origina-se de um defeito isolado na função intelectual (RODRÍGUEZ-REVENGA; MADRIGAL-BAJO; MILA-RACASENS, 2006).

O termo DI substitui os termos anteriormente utilizados, deficiência mental ou retardo mental. Embora as terminologias tenham a mesma definição, DI tem sido considerada mais adequada na medida em que reflete as mudanças de concepção de DI descritas pela AAIDD, uma vez que se refere ao funcionamento do intelecto especificamente, e não ao funcionamento da mente como um todo. Além disto, é considerado menos ofensivo para as pessoas e demonstra mais respeito e dignidade (SCHALOCK; RUTH; KARRIE, 2007). Desta forma, ao longo deste trabalho, o termo DI será utilizado.

### **1.1.1 A relevância da DI**

De acordo com o Programa de Ação de Saúde Mental Gap (mhGAP) um programa da Organização Mundial da Saúde (OMS), a DI os distúrbios neurológicos e os transtornos por uso de substâncias psicoativas são comuns em todas as regiões do mundo, afetando todos os grupos comunitários e todas as idades, estando distribuída desigualmente entre os países industrializados e os países em desenvolvimento. Sendo que a maioria das pessoas afetadas (75%) vivem em países de baixa renda e não tem acesso ao tratamento de que necessitam (OMS, 2014).

Em países ocidentais a DI é o principal problema socioeconômico que envolve os cuidados de saúde. Com um custo, durante a vida, calculado na faixa de US \$ 1-2 milhões na Europa e nos Estados Unidos, assim a DI é considerada a condição mais onerosa de todos os diagnósticos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10), superando a demência e, ainda mais, o câncer (ROPERS, 2010). Esses valores são considerados, além dos gastos com a manutenção básica (alimentação, vestuário, cuidados com saúde e educação) do indivíduo com DI, também a força de trabalho perdida, assim como o custo do trabalho do cuidador (VAN-BOKHOVEN, 2011).

Ainda assim, tradicionalmente a DI tem recebido pouca atenção dos médicos, mesmo psiquiatras e neurologistas, isto porque muitos profissionais da saúde, organizações de pais e organizações não governamentais não percebem a DI como uma condição de saúde, mas como uma questão social ou educacional. A DI é muitas vezes esquecida por causa de sua associação com outros transtornos, como o autismo, epilepsia e esquizofrenia, fato que também contribui para a sua quase

invisibilidade em programas globais de saúde. Mesmo em escolas de medicina, praticamente não há ensino direcionado ao diagnóstico e atenção do indivíduo com DI (ROPERS, 2010).

### **1.1.2 Avaliação da deficiência intelectual.**

Os principais critérios para avaliar a DI envolvem verificar limitações significativas no funcionamento intelectual e no comportamento adaptativo, com o início antes dos 18 anos de idade. Para se avaliar o funcionamento intelectual, vários testes podem ser realizados, sendo que o mais comum ainda é o do quociente de inteligência (QI). O QI é uma medida obtida por meio de testes desenvolvidos para avaliar as capacidades cognitivas de um sujeito, em comparação ao seu grupo etário. A medida do QI é normalizada para que o seu valor médio seja de 100 e que tenha um determinado desvio-padrão. Testes com escores menores que 70 indicam uma limitação no funcionamento intelectual (AAIDD, 2014). Desta forma, com base nos valores de QI, os níveis de gravidade de DI são avaliados em quatro tipos: DI leve (DIL, QI entre 50 e 70), DI moderada (DIM, QI entre 35 e 49), DI severa (DIS, QI entre 20 e 34) e DI profunda (DIP, QI inferior a 20) (DMS IV, 2010).

Outras avaliações determinam as limitações no comportamento adaptativo, que abrange três tipos de habilidades: a) Habilidades conceituais – linguagem, alfabetização, dinheiro, hora, conceitos de números e auto direção; b) Habilidades sociais - capacidade de relacionamento interpessoal, responsabilidade social, autoestima, credulidade, ingenuidade, resolução de problemas sociais, e a capacidade de seguir regras, obedecer às leis, e evitar ser vitimado; c) Habilidades práticas - atividades da vida diária (higiene pessoal), qualificação

profissional, saúde, viagens/transporte, horários/rotinas, segurança, uso do dinheiro e uso do telefone (AAIDD, 2014).

O diagnóstico de deficiência intelectual não deve ser feito antes dos 5 anos de idade, portanto, as crianças que apresentarem atrasos no desenvolvimento em uma ou mais áreas são diagnosticadas com ADNPM (Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor). O atraso no desenvolvimento pode ser considerado como um conjunto de sintomas e sinais (fenótipo), para o qual existe uma variedade de etiologias conhecidas, mas grande parte irá resultar em um diagnóstico de DI posterior (MOESCHLER; SHEVELL, 2006).

### **1.1.3 Causas da deficiência intelectual**

As causas da DI são bastante heterogêneas, pois podem decorrer de fatores de origem genética, como alterações cromossômicas, microcromossômicas ou alterações monogênicas, novas ou herdadas. Dentre as herdadas, a consanguinidade é um considerável fator de risco. Fatores de origem ambiental que afetam o complexo materno-fetal e podem levar a DI incluem alcoolismo, consumo de drogas e medicamentos teratogênicos, doenças maternas crônicas ou gestacionais, doenças infecciosas e desnutrição materna (ROPER, 2011 e FIOCRUZ, 2014). Causas ambientais importantes também são aquelas que afetam a fase perinatal ou ocorrem durante a infância; como prematuridade e baixo peso, icterícia grave do recém-nascido, desnutrição, desidratação grave, carência global de estimulação, infecções (meningites, sarampo, rubéola, toxoplasmose, citomegalovírus); assim como intoxicações exógenas e acidentes que acarretam traumas que prejudicam o desenvolvimento intelectual normal antes dos 18 anos (ARMATAS, 2009).



Há evidências de que, principalmente na etiologia da DIM e da DIS, os fatores genéticos são as causas mais importantes (BALASUBRAMANIAN; BHATT; GOYEL, 2009). Vale destacar também que, em casos de deficiência intelectual esporádica, mutações genômicas tais como deleções, duplicações, translocações e inversões, representam cerca de 10-15% dos mesmos (BISSAR-TADMOURI et al., 2014). Observações recentes sugerem que nas populações caucasianas, uma porção significativa dos casos esporádicos pode ser devido a mutações dominantes novas (incluindo microdeleções e microduplicações). Algumas destas condições podem ser herdadas, mas como envolvem genes dominantes, estas heranças nunca seguem um padrão claro, uma vez que estes genes precisam ter expressividade variável ou penetrância incompleta para se perpetuar, refletindo uma expressão influenciada pelo ambiente genômico em que se manifestam. (ACOSTA et al., 2012, GREENBERG et al., 2012 e MARIS; TROTT, 2011).

#### **1.1.4 Prevalência e distribuição da deficiência intelectual**

A DI afeta cerca de 1 a 3% da população mundial, estando distribuída desigualmente entre os países industrializados e os países em desenvolvimento. Estima-se que dentre os afetados por DI, cerca de 85 % apresentam DIL, 10% DIM, e 5% apresentam DIS ou DIP (CHIURAZZI; BEN, 2000).

A estimativa de prevalência da DIL em uma população pode diferir consideravelmente entre estudos, dependendo da metodologia utilizada mas há consenso de que ela varia de acordo com o nível de desenvolvimento socioeconômico da população (MAULIK et al., 2011).

Sendo assim, nos países subdesenvolvidos e nos países em desenvolvimento há uma maior prevalência da DIL, creditada a uma variedade de fatores ambientais como desnutrição, cuidados precários de saúde materna e perinatal e privação cultural. Bolsões de consanguinidade foram identificados como um fator etiológico importante para qualquer grau de DI em algumas regiões ou países (ROPERS, 2010). Quando são considerados os níveis mais graves de DI (QI<50), a maioria dos pesquisadores concordam com uma prevalência global de 0,3-0,4% (RAUCH et al., 2012).

### **1.1.5 Deficiência intelectual no Brasil e no Estado de SC**

Segundo o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE de 2010, no Brasil há 45.606.048 pessoas com algum tipo de deficiência dentre seus 190.755.799 habitantes, ou seja, 23,9% da população total. Destes, 2.611.536 apresentam DI, o que equivale cerca de 5,7% da população brasileira com algum tipo de deficiência e como utiliza como base o questionário as famílias, é provável de que sejam citados principalmente as DIM, DIS e a DIP, pois raramente as famílias consideram seus membros com DIL como tendo "retardo mental", conforme era referida a DI no questionário do censo.

De acordo a Fundação Catarinense de Educação Especial (FCEE), em Santa Catarina foram registradas 71.956 pessoas com DI, das quais as 219 escolas especiais do estado atendem cerca de 16.877 alunos, referentes ao primeiro semestre de 2011. Especificamente na Região da Grande Florianópolis, que equivale a 18ª Secretaria de Desenvolvimento Regional (18ª SDR) (Figura 1.), há 1.700 alunos matriculados nas 12 escolas de educação especial, localizadas nesta região. É importante

ressaltar que nestes números não estão inclusos os alunos que frequentam as escolas regulares, sejam em classes especiais ou regulares (FCEE, 2011).

**Figura 1. Regiões da 18ª SDR**



Fonte: SDR da Grande Florianópolis

Apesar destes números, a percepção dos profissionais de saúde em relação à relevância da DI como problema de saúde pública é muito pequena (MORAES; MAGNA; FARIA, 2006). Muitas síndromes que envolvem DI têm fenótipos únicos que são facilmente reconhecíveis, porém a falta de profissionais preparados pode levar a atraso desnecessário no diagnóstico, diagnósticos equivocados ou oportunidades perdidas para oferecer aconselhamento genético (BENJAMIN; LAUTERBACH; STANISLAWSKI, 2013).

### 1.1.6 Diagnóstico etiológico da DI genética

Mesmo a Síndrome de Down (SD ou trissomia 21), uma síndrome bem conhecida e com um diagnóstico mais facilitado sua frequência tem permanecido a mesma, com uma prevalência de 1/750 para 1/800 sendo a causa genética mais frequente de DI. (ROPERS, 2010). Porém outros tipos de alterações numéricas e estruturais menos comuns e com o diagnóstico mais difícil podem ser detectadas pela análise do cariótipo e por microscopia ótica. Em um estudo retrospectivo holandês compreendendo 36.325 indivíduos com atraso no desenvolvimento de causa desconhecida, a frequência acumulada de tais alterações foi de aproximadamente 4,6%. Rearranjos cromossômicos equilibrados (ou balanceados), nos quais não há perda ou ganho de material genético (como translocações recíprocas e inversões), representam menos de 1% destes achados (HOCHSTENBACH et al., 2009).

Ainda assim, rearranjos cromossômicos equilibrados associados à condição, têm sido fundamentais para o mapeamento e elucidação de inúmeras formas monogênicas de DI e de outros distúrbios. O mesmo vale para microdeleções recorrentes que são grandes o suficiente para serem visíveis ao microscópio. Estas microdeleções incluem uma série de síndromes com características clínicas reconhecidas, como a Síndrome de Prader-Willi, Angelman, Williams, dentre outras, a maioria dos quais foram explicadas por haploinsuficiência ou *imprinting* de genes específicos (GOLDENBERG; SAUGIER-VEBER, 2010).

Detecções com resoluções maiores que do microscópio óptico das alterações cromossômicas para síndromes de microdeleção e microduplicação clinicamente conhecidas, podem ser realizadas atualmente pela aplicação de protocolos especializados, como o FISH (hibridização *in situ* com fluorescência), ou por amplificação com conjuntos de iniciadores específicos, e utilização da reação em cadeia da polimerase (PCR). Esses protocolos também têm provado serem altamente eficientes para a detecção de deleções subteloméricas, que representam aproximadamente 2,5% de todos os pacientes com diagnóstico de DI (VAN-BOKHOVEN, 2011).

Quando se trata de DI idiopática, onde o paciente não apresenta características de alguma síndrome conhecida e o exame de cariótipo não evidenciou alterações, é necessário partir para técnicas genômicas como hibridização genômica comparativa por *microarray* (*array Complete Genome Hybridization: aCGH, ou CGH array*), sequenciamento de nova geração de exoma ou sequenciamento do genoma completo.

A aCGH permite avaliar se há falta ou excesso de informações (deleções, duplicações ou amplificações) no genoma, se ocorreu ou não dissomia cromossômica uniparental, detecta regiões de perda de heterozigose e também mosaicismos; condições estas que podem causar problemas no desenvolvimento. Essa técnica é empregada como “padrão ouro” no diagnóstico e acompanhamento clínico de várias enfermidades. A literatura mostra que a aCGH tem poder de diagnóstico em torno de 10 à 30 % para condições como deficiência intelectual, malformações congênitas, distúrbios de aprendizagem e autismo, enquanto que em técnicas convencionais somente 3-5% das alterações genéticas seriam

detectadas (KREPISCHI-SANTOS et al., 2006; MILLER et al., 2010, COUTTON et al., 2014, BYEON et al., 2014). Isto porque um único teste citogenômico com a aCGH detecta simultaneamente centenas de alterações microscópicas e submicroscópicas que incluem todas as síndromes cromossômicas que causam retardo de desenvolvimento. Porém, o exame de aCGH não detecta arranjos balanceados, como translocações equilibradas, inversões e inserções, mutações de ponto, regiões ainda não cobertas pelo *array* e baixo nível de mosaicismo.

Tecnologias inovadoras de sequenciamento de DNA tornaram o sequenciamento do genoma humano mais acessível, porém ainda com custos muito elevados. Uma abordagem alternativa, chamado de sequenciamento do exoma, envolve o sequenciamento dos *exons*, que compreendem apenas sequências codificantes da proteína e, eventualmente, também parte das sequências 3' e 5' não traduzidas do RNA (NG et al., 2009). Hoje o sequenciamento do exoma é considerado uma estratégia eficaz e rápida para triagem na identificação de mutações em doenças genéticas (NAJMABADI et al., 2011; GILISSEN et al., 2014). Sequenciar *exons* ao invés de todo o genoma, é uma estratégia eficiente para procurar alelos subjacentes a distúrbios mendelianos raros, pois envolve o sequenciamento de menos de 2% do genoma, onde acredita-se residirem de 50 a 80% das mutações patogênicas (NG et al., 2009).

Enquanto técnicas de sequenciamento de nova geração estão ao alcance de muitos laboratórios de pesquisa, a dificuldade do uso do sequenciamento do exoma é a interpretação dos resultados encontrados, pois há em média cerca de 24.324 variantes genéticas por paciente, com

2 a 20 (7 em média) candidatos a mutações novas (DE LIGHT et al., 2012). O exoma representa, portanto, um subconjunto do genoma importante para a busca de um grande número de variantes genéticas. O desafio agora é entender o que estas variantes representam para a saúde e as doenças humanas. Hoje resultados positivos de diagnósticos são alcançados em 16% a 41% dos pacientes com DI de causa desconhecida que passam por sequenciamento (DE LIGHT et al., 2012, SRIVASTAVA et al., 2014). É importante ressaltar que o papel dessas variações tende a ser melhor compreendido na medida em que mais genomas humanos de várias etnias e condições de saúde são sequenciados.

### **1.1.7 Deficiência intelectual familiar**

Quando casos semelhantes de DI ocorrem várias vezes em uma mesma família, geralmente se caracteriza a DI familiar. Esta pode ser devido a condições recessivas ligadas ao X, autossômicas recessivas ou condições dominantes de penetrância incompleta e/ou expressividade variável. Mais raramente DI familiar envolve alterações em genes que sofrem *imprinting* genômico, como as Síndromes de Angelman e Prader-Willi ou a ocorrência de mosaicismismo gonadal em um dos pais, onde os riscos de recorrência podem ser de até 50%. (Revisado por MARIS; TROTT 2011; MARIS et al., 2013).

As causas mais comuns da DI familiar são as recessivas ligadas ao X. O alelo alterado geralmente passa de forma assintomática ou com sintomas leves por uma mulher portadora, para 50% de seus filhos homens. Este padrão de herança é facilmente reconhecido quando afeta várias gerações da família. Enquanto a SD é considerada a maior causa

de DI em geral, a Síndrome do X-frágil (SXF) é considerada a maior causa de DI familiar. A SXF afeta aproximadamente 1/6.000 homens e 1/9.000 mulheres, sendo responsável por cerca de 10 a 12% dos casos de DI ligada ao X (CRAWFORD; JUAN; STEPHANIE, 2001; ROPERS, 2010). Um consórcio denominado EuroMRX (*European Mental Retardation Consortium*) fez um estudo abrangente de famílias com DI e padrão de herança ligado ao X, elevando o número de genes conhecidos no cromossomo X, cuja mutação pode causar DI, para mais de 90 (BISSAR-TADMOURI et al., 2014).

Bem menos se sabe sobre as disfunções que podem levar a DI familiar não ligada ao X, uma vez que os genitores não podem apresentar uma DI tão significativa que os impeça de encontrar um parceiro e ter filhos para possibilitar a transferência deste gene entre gerações. Portanto há relativamente poucos casos familiares que se devem a alterações dominantes, muitos destes são esporádicos, causadas por mutações novas. Exemplos hereditários incluem a neurofibromatose e a esclerose tuberosa. Talvez as mais frequentes, e também as geneticamente mais heterogêneas, sejam as alterações que causam a DI autossômica recessiva, geralmente afetando somente a prole de um casal, mesmo quando se é investigado um histórico de várias gerações. São creditados aos casos recessivos também cerca de 20-25% dos casos de DI esporádica (ROPERS et al., 2011).

A DI esporádica, quando não envolve uma síndrome conhecida ou uma alteração cromossômica detectável por cariótipo, é um dos maiores desafios para o diagnóstico, pois pode ser causada por muitos tipos de alterações, inclusive os ambientais citados anteriormente. Assim



quando o casal concebe uma segunda criança com a mesma condição à única certeza é de que se trata de um problema autossômico recessivo. Para o aconselhamento genético de casos esporádicos idiopáticos, saber se a condição é herdada e qual seu padrão de herança, são informações que podem fazer diferença no cálculo de risco de recorrência desde 25% no caso de condições recessivas, a valores entre 1% a próximo de zero para mutações novas ou condições ambientais que possam ser prevenidas (NAJMABADI et al., 2011).

A grande maioria dos genes que causa DI autossômica recessiva não é conhecida (AFROZE; BUSHRA, 2013). Uma das formas mais certas de encontrar alterações com esse padrão de herança envolve estudar a ocorrência destas condições em famílias consanguíneas, onde elas aparecem em várias gerações. Em genética clínica, um casamento consanguíneo é definido como uma união entre duas pessoas que estão relacionadas, cujo coeficiente de endogamia ( $F$ ) é igual ou superior a 0,0156 (BITTLES, 2001), onde ( $F$ ) representa a probabilidade de que, para um dado *locus*, os alelos de dois indivíduos sejam idênticos por origem (Hamamy, 2012). A endogamia é mais frequente entre primos de primeiro ou segundo grau, mas também há casos de tio(a) e sobrinha(o) e, mais raramente, casos entre pais e filhos e entre irmãos ou meios-irmãos (BITTLES, 2002).

Nas sociedades ocidentais, onde ocorre a maioria das pesquisas, os casos de consanguinidade são raros havendo uma tendência a famílias pequenas com poucos indivíduos, devido ao estilo de vida dessas sociedades (NAJMABADI et al., 2011). A saída é procurar por famílias consanguíneas em regiões onde o casamento consanguíneo

ocorre por tradição ou por isolamento. Um grande estudo com famílias consanguíneas do Iran e regiões próximas, onde perto de 40% das famílias representam uniões endogâmicas e cerca de dois terços da população tem 30 anos de idade ou menos, levou a identificação de cerca de 50 novos genes que podem causar DI autossômica recessiva. Mesmo assim, a soma de todos os genes identificados para esta condição não ultrapassa 100, enquanto há estimativas de que sejam próximas de mil (ROPERS et al., 2011).

## **2. JUSTIFICATIVA**

Deve ser ressaltada a importância da pesquisa, pois não existem na literatura nacional e internacional publicações que forneçam uma estimativa da prevalência e incidência dos casos de DI familiar dentre o universo dos afetados, informação muito importante para nortear políticas públicas de saúde, principalmente com foco na prevenção. Não só faltam dados sobre a prevalência da DI familiar dentre os casos de DI, como também faltam dados sobre as causas da mesma. O grupo mais conhecido é o que representa herança ligada ao cromossomo X, onde a causa mais frequente é a SXF e, mesmo assim, a Associação Catarinense do X-frágil estima que mais de 80% das famílias com a síndrome não estão diagnosticadas.

Além do dado epidemiológico, um caso familiar provavelmente se deve a uma causa monogênica, e famílias afetadas possibilitam estudar os genes ou mutações que causam DI. Caracterizar as mutações envolvidas em DI familiar, principalmente quando se trata de DI autossômica recessiva sem sinais sindrômicos marcantes, é importante para aumentar o leque de genes conhecidos e um futuro

desenvolvimento de chips diagnósticos. Ter diagnóstico etiológico correto permite aconselhamento genético e pode influenciar o tratamento, além de possibilitar entender a função dos genes e suas relações com o processo neurocognitivo destes pacientes.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Obter estimativas da prevalência da DI familiar em alunos que frequentam as escolas especiais da região da Grande Florianópolis, 18ª SDR (Secretaria de Desenvolvimento Regional) e descrever possíveis casos recessivos.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Obter estimativas da prevalência da deficiência intelectual familiar em alunos que frequentam as escolas especiais da grande Florianópolis;
- Observar os tipos de diagnóstico que os alunos das escolas especiais estão recebendo, e assim obter uma estimativa das causas mais frequentes nessa região;
- Estudar em detalhe quatro famílias afetadas por DI autossômica recessiva, três das quais com DI idiopático e uma com a ciliopatía conhecida como Síndrome de Bardet-Biedl.

### **4. MATERIAL E MÉTODOS**

#### **4.1 Sujeitos da pesquisa**

Esta dissertação trata-se de um estudo observacional, predominantemente descritivo, realizado no período de agosto de 2011 a

agosto de 2014, envolvendo alunos de 10 escolas especiais da 18ª SDR (Região da Grande Florianópolis), conforme listado a seguir: APAE de São José, APAE de Florianópolis, APAE de Biguaçu, APAE de Angelina, APAE de Rancho Queimado, APAE Águas Mornas, APAE de Santo Amaro da Imperatriz, APAE de Palhoça, APAE de Anitápolis e Fundação Catarinense de Educação Especial (FCEE), e seus familiares. Nestas escolas estudam aproximadamente 1700 alunos (Fonte: Federação das APAES de Santa Catarina; Fundação Catarinense de Educação Especial) destes 884 pais e/ou responsáveis responderam um questionário de triagem de DI familiar.

## **4.2 Questionários de Triagem**

Para o levantamento epidemiológico da DI e para a identificação de grupos familiares com mais de um indivíduo com DI foram aplicados questionários de triagem de DI familiar (Apêndice A e B). Inicialmente foi aplicado um questionário que apresenta em seu conteúdo informações para coleta de dados pessoais, dados familiares, histórico familiar de três gerações, aspectos dismorfológicos e do desenvolvimento dos alunos, informações sobre o desenvolvimento do parto e das fases pré e pós natal (Apêndice A). Ao decorrer da pesquisa, devido à necessidade de aprofundar algumas perguntas do perfil dos alunos, um novo questionário foi criado, com base no questionário anterior (Apêndice B). Estes questionários foram respondidos pelos pais e/ou responsáveis dos alunos das escolas especiais em entrevista com a pedagoga da escola ou por membros da equipe do Laboratório de Neurogenética, sob orientação da Dra. Angelica F. Maris, com o intuito de selecionar possíveis casos familiares de DI.

O questionário foi respondido de forma voluntária pelos responsáveis que se dispuseram a fornecer informações para a pesquisa. As famílias selecionadas assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndices C e D), com a finalidade de informar que elas possam tomar decisões de forma justas e sem constrangimentos, sendo atendido o sigilo sobre suas identidades.

Esta dissertação tem apoio do comitê de ética para seres humanos da UFSC CEPESH:1046/11 Folha de rosto:426223.

#### **4.3 Análise dos questionários, classificação e seleção dos casos familiares e início de formação de um Banco de Dados com as informações coletadas.**

Após a aplicação dos questionários os dados obtidos foram incluídos em planilhas do *Excel* (Microsoft Office Excel) para facilitar a análise dos questionários, com a necessidade de se obter uma melhor organização e eficiência na guarda e coleta destes dados, foi criado um Banco de Dados Biológicos (BDB) on-line, cujo software foi desenvolvido por Ricardo Piucco, aluno de iniciação científica do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), sob orientação da Profa. Dra. Angelica Maris, concluído no final deste projeto, onde parte dos dados dos questionários e entrevistas foram inseridas.

Utilizando os dados tabulados em planilhas do *Excel* os casos de DI dentre os alunos analisados foram separados em quatro categorias distintas:

1) Casos esporádicos: quando não houve outro caso de DI na família;

2) Casos não relacionados: por exemplo, quando houve um caso de SD e outro caso de DI que não fosse SD; quando um caso se devia claramente a uma sequela de trauma, e outro não, etc.

3) Casos não relacionados com o aluno, mas possivelmente entre si: quando houve mais casos na família (em qualquer geração), possivelmente relacionados entre si, mas não com o aluno estudado, por exemplo, quando o aluno tinha SD e na família houvesse dois ou mais casos adicionais de DI que não eram SD;

4) Casos possivelmente familiares: quando havia relato de um ou mais casos adicionais de DI (em qualquer geração) além do caso do aluno e não havia inclusão nos critérios 2 ou 3.

Quatro casos foram selecionados para estudo mais aprofundado, conforme descrito a seguir.

- a) Uma família com consanguinidade e incesto, com afetados com DI idiopática sindrômica em várias gerações;
- b) Duas famílias consanguíneas com irmandades afetadas por DI idiopática não sindrômica, sugerindo herança autossômica recessiva;
- c) Uma família com ocorrência de cinco afetados pela rara Síndrome autossômica recessiva de Bardet-Biedl (BBS).

Para que um caso de etiologia desconhecida fosse considerado autossômico recessivo e, de preferência sem heterogeneidade alélica no gene afetado, foram considerados os seguintes critérios:

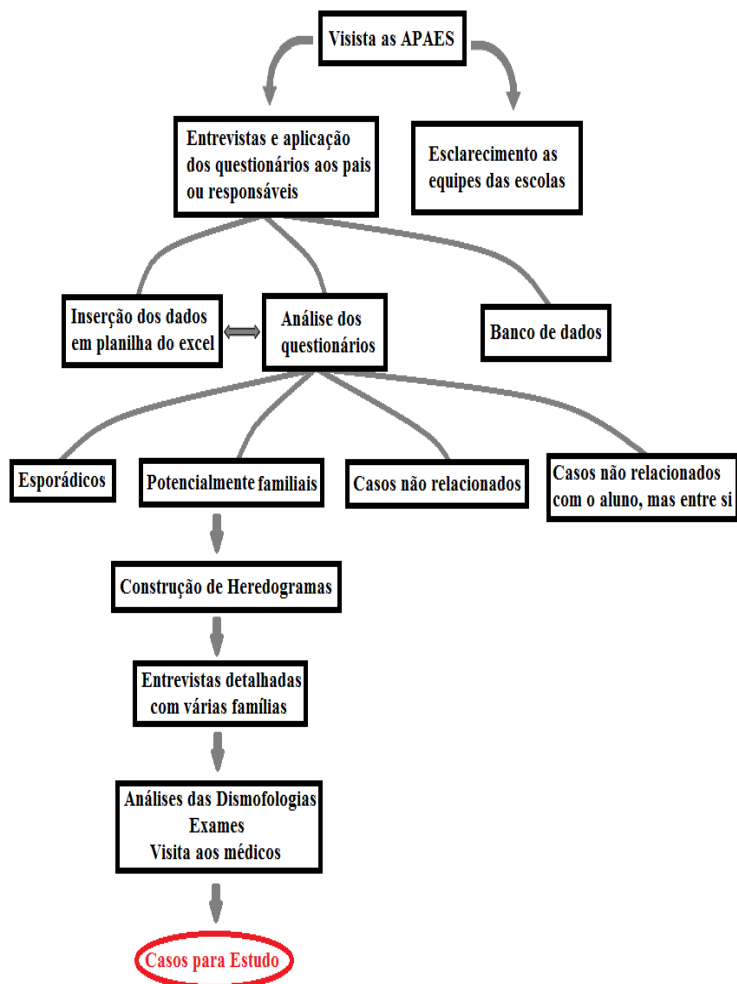
- a) Pais consanguíneos
- b) Presença de vários afetados em uma mesma irmandade;
- c) Presença de ao menos uma afetada do sexo feminino na irmandade;
- d) Não haver afetados pela mesma condição em outras gerações com padrão sugestivo de condição recessiva ligada ao X;

#### **4.4 Investigação aprofundada de casos selecionados**

Foram investigadas 24 famílias consanguíneas com as quais foram feitas entrevistas mais detalhadas, isto envolveu várias visitas às casas destes alunos, idas aos postos de saúde, hospitais, a fim de conhecer o seu histórico clínico e esclarecer o seu histórico familiar. Heredogramas mais completos foram então elaborados a partir dos relatos familiares. Quando possível, foram analisados exames já realizados e feito um levantamento clínico junto a Enfermeiros e/ou Médicos desses alunos, para entender melhor sobre quais sintomas e fenótipos apresentavam. Quando de acordo, foram tiradas fotos dos alunos e de outros membros afetados das suas famílias.

Os passos da investigação realizada estão ilustrados no fluxograma a seguir, para mostrar de forma descomplicada a transição de informações entre as etapas deste processo (Figura 2).

Figura 2. Fluxograma dos processos de seleção para os casos do estudo.



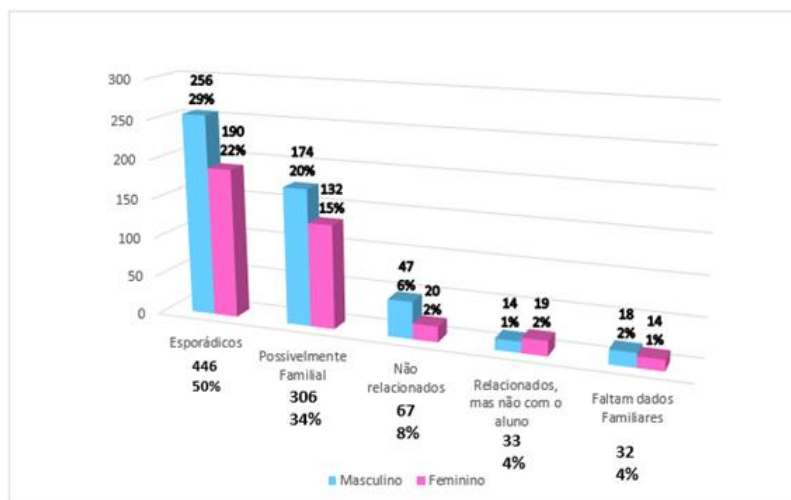


## **5. RESULTADOS:**

### **5.1 Dados epidemiológicos**

Foram analisados 884 questionários de triagem pelos pais e ou responsáveis, no período de junho de 2011 a junho de 2014, que se encontram matriculados nas instituições especiais da 18ª SDR.

Foi constatado que a metade 446 não relatou outro caso de DI, sendo considerado, como casos esporádicos. Para os 406 alunos foi mencionado ao menos um outro caso na família, considerando até três gerações. Destes, 306 apresentavam possível relação etiológica com a condição do educando e foram considerados possivelmente familiares. Para a maioria das categorias, assim como para o total de alunos, houve uma predominância de indivíduos do sexo masculino (Gráfico 1).

**Gráfico 1. Casos de DI por Gênero: Relação de casos de DI por gênero**

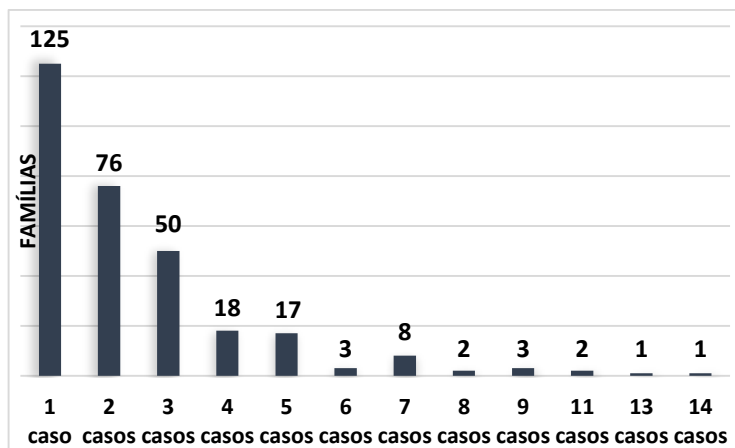
**Casos esporádicos:** casos que, segundo informações disponíveis, não se apresentam relacionados aos casos de DI familiar. **Possivelmente familiar:** casos que, de acordo o questionário e desenho do heredograma aparentam padrão familiar. **Não relacionados:** casos que apresentam familiares com DI porém não relacionados entre si. **Relacionados mas não com o aluno:** casos de DI familiar relacionados entre si porém não relacionados com DI do aluno. **Faltam dados familiares:** casos que de acordo com o levantamento dos questionários faltaram dados para enquadrar em outro grupo (ex. casos de adoção).

100 famílias apresentaram mais de um caso de DI, porém estas não têm relação com a condição causal do aluno, por exemplo um caso de SD e outro caso de DI não SD, não foram incluídas na categoria de esporádicos e, sim, subclassificados em: a) casos não relacionados entre si; b) possível caso familiar, porém não relacionado a DI do aluno. Finalmente, houve 32 casos para os quais não houve dados que possibilitassem classificar os alunos em qualquer uma das categorias citadas, pois a pessoa responsável não tinha conhecimento da família

biológica do aluno (ex. aluno adotado), ou o questionário foi preenchido de forma incompleta (Gráfico 1).

Para visualização do panorama de membros familiares afetados nos 306 casos possivelmente familiares, os alunos foram analisados quanto ao número de casos adicionais em cada família (Gráfico 2).

**Gráfico 2. Casos Adicionais de DI na Família.**

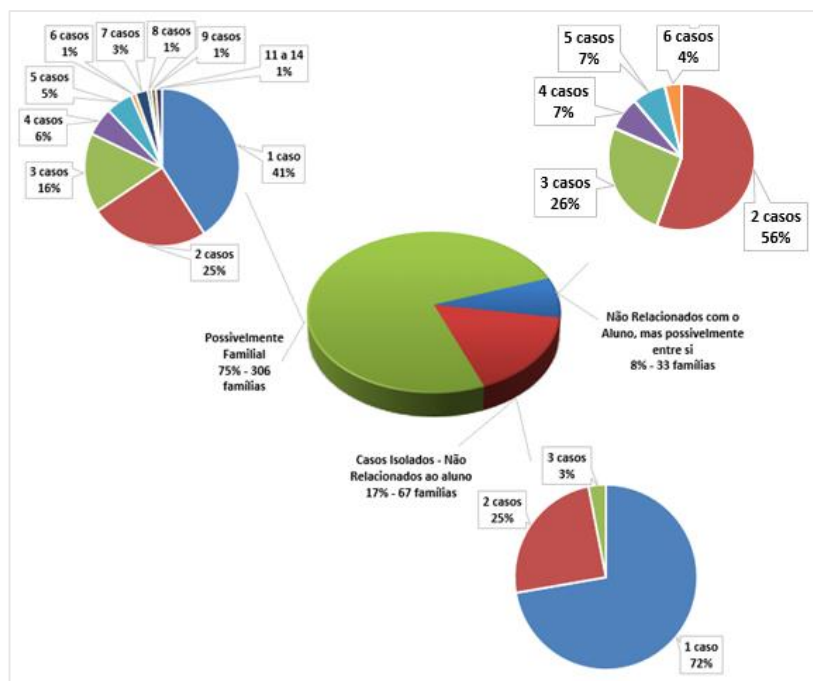


Os 306 alunos cujas famílias relataram a existência de outros membros com DI, classificados pelo número de casos adicionais.

Pode ser observado que 55 das famílias apresentaram de 4 a 14 indivíduos com DI além do aluno e para a maioria das famílias 82%, foi relatada a presença adicional de 1 a 3 afetados em uma mesma família (Gráfico 2).

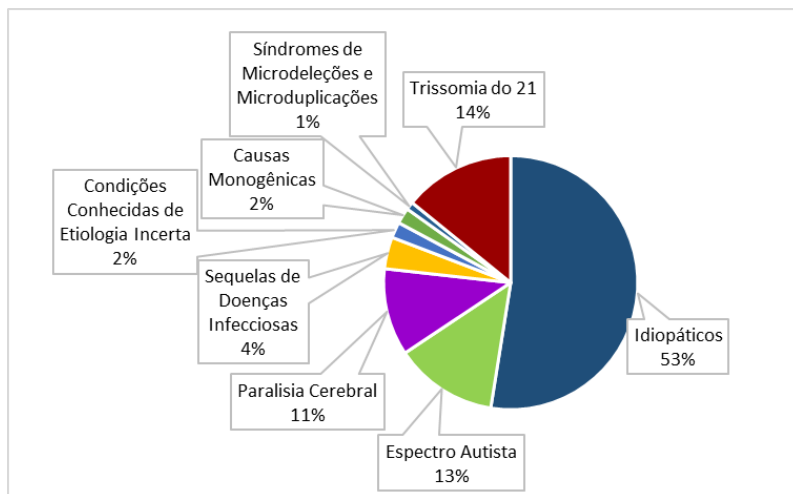
No Gráfico 3 pode ser observada a distribuição dos casos adicionais para todas as 406 famílias, agora divididos pelas categorias anteriormente citadas.

**Gráfico 3. Panorama familiar de alunos com um ou mais casos adicionais de DI.**



Panorama familiar dos alunos com um ou mais casos adicionais de DI, separados por: Possivelmente familiar; Casos não relacionados com o aluno mais possivelmente entre si; Casos isolados, que não parecem estar relacionados entre si.

Quando são analisados os diagnósticos que foram informados para os alunos, é verificado que os esclarecimentos das causas ainda são relativamente escassas, e que a maior parte dos diagnósticos se referem ao grau ou tipo de comprometimento do educando, porém não ao fator ou causa subjacente, sendo a maioria de origem desconhecida (idiopáticos). Portanto, os diagnósticos informados foram agrupados por condições associadas ao agravo atribuído (Gráfico 4 e Tabela 1).

**Gráfico 4. Diagnósticos Informados.**

Relação dos casos de DI, de acordo com o diagnóstico informado.

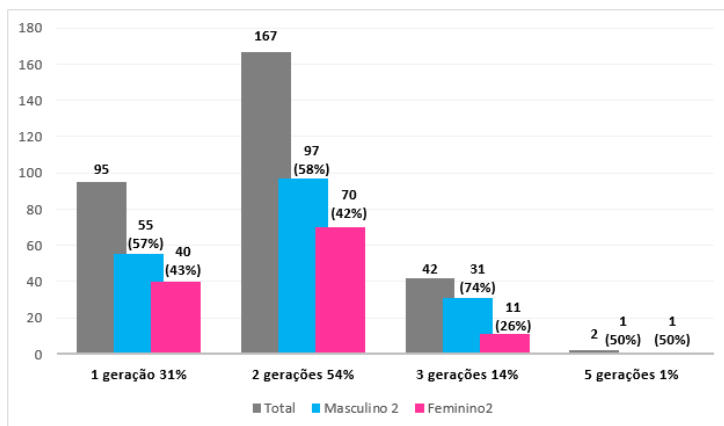
Dentre os casos idiopáticos, a DIM é a mais prevalente, com 293 casos, sendo que destes 159 são do sexo masculino (Tabela 1). Nos casos com diagnóstico de DIS foi encontrado o maior número de casos femininos dentre os casos idiopáticos com: 32 casos em relação a 23 casos masculinos. Quando a DI é causada por sequelas de doenças infecciosas a maioria se deve a Meningite, 19 casos, equivalendo a 2,1% do total de diagnósticos. A SD é a causa mais frequente em relação aos casos de etiologia conhecida, com aproximadamente 14% do total. Também foi verificado um grande número de casos devidos a Paralisia Cerebral (PC), 10%, 93 do total de casos, que, apesar de não serem de etiologia conhecida em grande parte dos casos, foram colocados em uma categoria a parte, devido a sua frequente relação diagnóstica com hipóxia/anóxia perinatal (Tabela 1).

Tabela 1. Condição/ Diagnóstico Informado:

Condição	Diagnóstico Informado	%	Nº de Casos	Fem.	Masc.
Idiopáticos	ADNPM	2,5	22	8	14
	DI	1,6	14	7	7
	DIL	3,4	30	16	14
	DIM	33,1	293	134	159
	DIS	6,2	55	32	23
	DMU	3,5	31	16	15
	Encefalopatia Crônica	0,6	5	2	3
	Epilepsia	0,7	6	2	4
	TGD	0,9	8	1	7
Sequelas de Doenças Infecciosas	Citomegalovírus	0,1	1	0	1
	Meningite	2,1	19	8	11
	Poliomielite	0,1	1	1	0
	Rubéola	0,8	7	5	2
	Sarampo	0,1	1	0	1
	Toxoplasmose	0,6	5	3	2
Condições Conhecidas de Etiologia Incerta	Agnesia do Corpo Caloso	0,2	2	1	1
	Hidrocefalia	0,1	1	1	0
	Hipomelanose de Ito	0,1	1	1	0
	Microcefalia	0,5	4	2	2
	Síndrome de Arnold Chiari	0,1	1	1	0
	Síndrome de Dandy Walker	0,1	1	0	1
	Síndrome de Dubowitz	0,1	1	0	1
	Síndrome de Lennox	0,2	2	2	0
	Síndrome de West	1,0	9	3	6
Causas Monogênicas	Esclerose Tuberosa	0,1	1	1	0
	Síndrome de Angelman	0,5	4	2	2
	Síndrome de Allan-Herndon Dudley	0,1	1	0	1
	Síndrome de Cohen	0,1	1	0	1
	Síndrome de Cornélia Lange	0,2	2	2	0
	Síndrome de Gorlin-Goltz	0,1	1	0	1
	Síndrome de Kabulki	0,3	3	0	3
	Síndrome de Marinesco-Sjogren	0,2	2	1	1
	Síndrome do X-Frágil	0,2	2	1	1
	Síndrome de Rett	0,6	5	5	0
Síndromes de Microdeleções e Microduplicações	Síndrome de Cri-Du-Chat	0,1	1	1	0
	Síndrome de Prader Willi	0,5	4	1	3
	Síndrome de Williams	0,1	1	0	1
Outras Alterações Cromossômicas	Alteração Estrutural ou Numérica	0,6	5	1	4
Trissomia do 21	Síndrome de Down	13,9	123	49	74
Espectro Autista	Autismo	12,2	108	24	84
	Síndrome de Asperger	0,8	7	2	5
Paralisia Cerebral	Paralisia Cerebral	10,5	93	40	53
Total		100,0	884	376	508

Quando os alunos foram agrupados por número de gerações afetadas em relação ao gênero, também pode-se observar um predomínio do sexo masculino. O maior número de casos 54%, apresentam duas gerações afetadas em seu histórico familiar e, quando separados por gênero, se observa que o sexo masculino é o mais prevalente com 58% dos casos familiares com 2 gerações (gráfico 4).

**Gráfico 5. DI familiar: Gerações Afetadas por Gênero.**



Classificação das famílias analisadas pelo número de gerações afetadas e a relação do número de gerações por gênero.

## 5.2 Casos Familiais Selecionados

De acordo com os critérios estabelecidos, foram selecionados e investigados os casos mais relevantes sobre os possivelmente familiares com pais consanguíneos, com a finalidade de identificar casos de DI familiar autossômica recessiva.

Dentre os 884 alunos das escolas especiais que responderam aos questionários, foram identificados 24 casos, para os quais os pais foram relatados como tendo laços de consanguinidade. Destes, 7 casos eram de famílias que não tinham outros casos familiares além do aluno ou eram casos que não estavam relacionados com a deficiência do aluno (conforme descrito em material e métodos). As outras 18 famílias tinham casos adicionais possivelmente relacionados, sendo que 13 eram casos potencialmente ligados ao X. Assim foram selecionadas para investigação as 4 famílias consanguíneas restantes que se enquadraram nos critérios estabelecidos para identificação de famílias com condições autossômicas recessivas (Figura 3).

**Figura 3. Casos Consanguíneos**

Casos Consanguíneos = 24 casos	Casos Possivelmente Relacionados = 17 casos	Casos Autossômicos Recessivos Para Investigação = 4 casos
		Casos Possivelmente Ligados ao X = 13 casos
	Sem Casos Adicionais na Família ou Não Relacionados = 7 casos	

Total de casos consanguíneos encontrados, separados de acordo com a presença ou não de casos potencialmente hereditários (possivelmente relacionados), separando em grupos diferentes os casos com herança recessiva potencialmente ligada ao X dos casos com provável herança autossômica recessiva, investigados em mais profundidade.



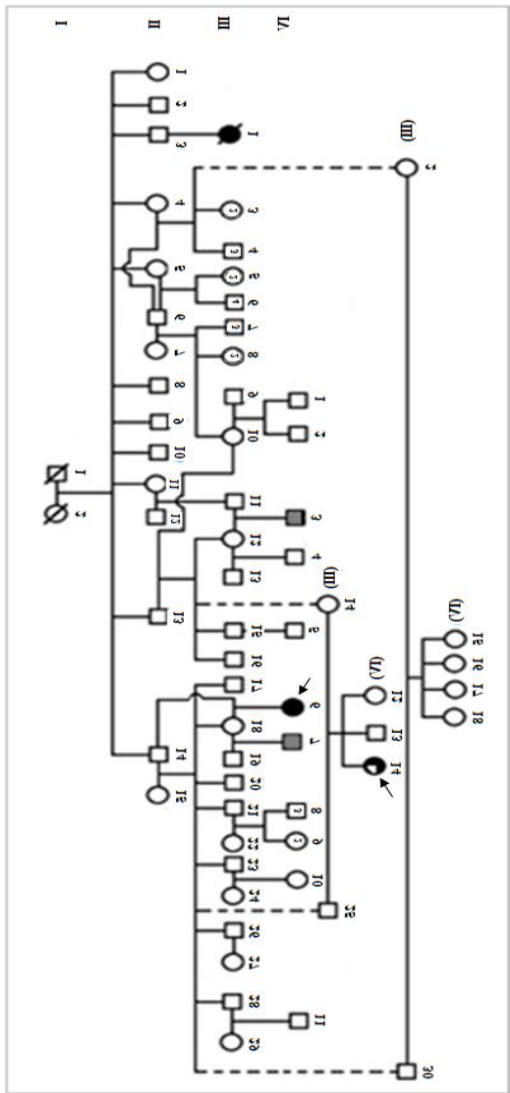
### **5.3 Descrição de casos familiares selecionados.**

Foram selecionados os quatro casos com pais consanguíneos e devido à complexidade de um outro caso encontrado dentre os casos familiares, por este haver cinco afetados em uma mesma irmandade, sendo que uma era do sexo feminino, a possível síndrome que os afetados desta família possuem ainda não ter sido descrita com vários indivíduos afetados, este caso autossômico recessivo também foi selecionado. Para estas famílias foram feitas entrevistas com perguntas mais específicas, no intuito de conhecer o seu histórico clínico e familiar. Heredogramas mais completos foram construídos.

#### **5.3.1 Casos I e II.**

Duas alunas, casos I e II, durante as entrevistas com os responsáveis e coleta de histórico familiar, acabaram por serem identificadas como relacionadas entre si (primas de primeiro grau). Como pode ser visto na figura 4, no decorrer das entrevistas a história familiar resultou em um heredograma bem complexo para esta família.

Figura 4. Heredograma familiar: Caso I (Incluí o caso II).



Quadro familiar com irmandades portadores de deficiência intelectual e consanguinidade entre os pais, padrão de herança sugestiva do tipo autossômica recessiva. □ Masculino; ○ Feminino; ● Deficiência intelectual severa; ◐ Deficiência intelectual leve; ☒ Morte.

Os pais do caso I (Fig. 4, indivíduos III.14 e III.25) eram primos de primeiro grau e sua filha, a menina afetada (Fig. 4, IV.14), tinha três anos de idade e apresentava ADNPM, dificuldade para falar, engatinhar, andar, se equilibrar e estrabismo. Aos 3 meses a mãe a considerava hipotônica, mas o médico disse que não havia nada de errado. Aos seis meses, a mãe a levou novamente ao médico, pois o atraso era evidente. Nesta visita o médico também concordou de que havia um atraso geral importante e foi feita uma tomografia que não revelou anormalidades. Aos dois anos ela passou a utilizar óculos, mas ainda não engatinhava. Aos três estava dando os seus primeiros passos, porém a avó referiu que as canelas da neta estavam afinando e os pés entortando, da mesma forma como havia acontecido com a menina (Fig. 4, IV.6). A parte do atraso no desenvolvimento, das dificuldades motoras e do estrabismo da mais nova, estas duas afetadas não apresentam nenhuma característica facial ou física sindrômica. Os outros casos da família estendida que haviam sido registrados no questionário se referiam a um casal de filhos afetados de uma prima. Esta prima era a mãe no caso II (Fig. 4, III.18), e o laço de consanguinidade foi incesto paterno não consensual, fruto do qual nasceu a sua primeira filha (IV.6), aluna da APAE, com 22 anos de idade, apresentando PC e DIS. Esta mãe teve outro filho este com DIL (IV.7).

Um outro casal nesta grande família, porém este não consanguíneo, teve uma filha afetada falecida (III.1). Foi relatado que a menina falecida na sua segunda década de vida demorou a firmar a cabeça e a andar, com comprometimento grave devido a DIS, nunca aprendeu a falar, andava meio desequilibrada, ria muito, soltava gritinhos, se excitava fácil e abanava as mãos. Com base na descrição do

comprometimento e comportamento da afetada, muito diferente daquele apresentado pelos outros dois casos da família, aliada ao fato dos pais da mesma não partilharem laços de consanguinidade, foi aventada no presente estudo a possibilidade de que a mesma tinha Síndrome de Angelmann.

Em entrevista com a mãe (III.14) e a avó (III.10) do caso I relataram que, apesar da menina afetada (IV.6) da família II apresentar PC, seu desenvolvimento inicial havia sido muito semelhante ao que a pequena aluna da família I (IV.14) estava apresentando. Porém, não foi possível entrevistar a mãe (III.18) do caso II (III.6) para confirmar o histórico de seu desenvolvimento de primeira mão. Apesar desta marcar encontro três vezes, e sua filha frequentar uma escola da APAE afastada, o que implicava uma viagem com cerca de 100km a partir da Cidade de Florianópolis para nossa equipe, em nenhuma das vezes ela compareceu. Mesmo assim ela havia informado a diretora da escola de que queria participar do projeto e contar toda a sua trajetória. Portanto, considerando a complexidade do caso devido ao fato da aluna da família II ser resultado de incesto não consensual entre pai e filha, acredita-se que esta, por medo de ser envolvida em questões judiciais devido a ilegalidade do caso, teve temor de participar do presente estudo, mesmo que tenha manifestado seu desejo de fazê-lo. Ou que tenha sofrido pressões por outros membros da família que temiam consequências mais sérias, como foi possível perceber no decorrer das entrevistas.

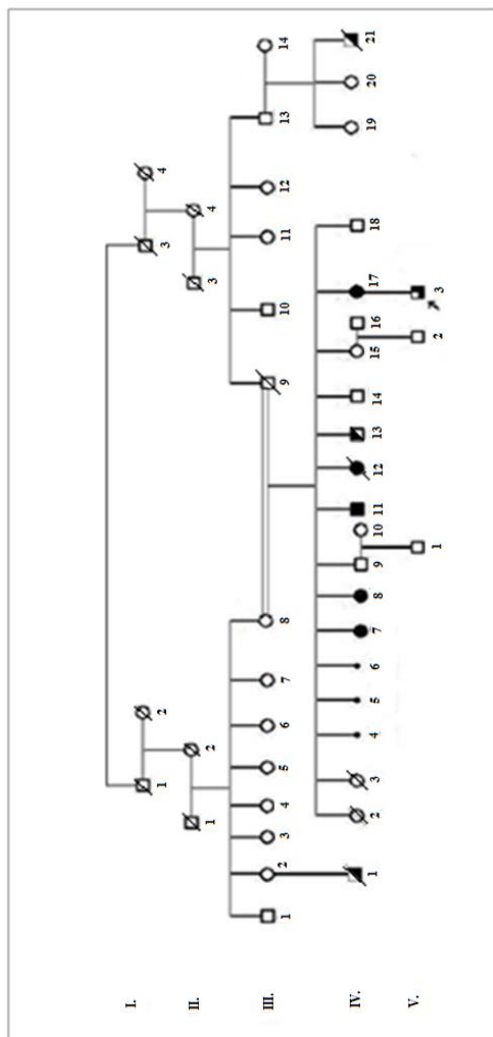
### 5.3.2 Caso III.

A terceira família, caso III (Figuras 5 e 6) apresenta em seu contexto familiar, uma irmandade com seis afetados, quatro do sexo feminino e dois do sexo masculino e cinco indivíduos não afetados. Filhos de primos de segundo grau, cinco afetados desta irmandade apresentam DI de moderada a severa não evidentemente sindrômica e um, indivíduo, IV.13 (Figuras 5 e 6), não considerado afetado pela mãe, apresenta DI de moderada a leve. Dos indivíduos afetados um já é falecido.

Alguns dos afetados, além da DI apresentaram alguns traços marcantes, como pele despigmentada, particularmente acentuada em IV.11 (Figuras 5 e 6) e pés e pernas com edema (acúmulo excessivo de líquido) muito grave em IV.7 e IV.8 (Figuras 5 e 6), que não se sabe ao certo serem relacionados com a condição ou se são traços familiares, uma vez que o restante da família também é clara e a mãe tem edema nos pés (porém longe de ser tão acentuado como nas filhas mencionadas) A família tem descendência alemã, vive relativamente isolada na região colonial de Santa Catarina e possui nível socioeconômico baixo. Sua subsistência é tirada da roça pelos irmãos não afetados e de algum auxílio público recebido (aposentadoria rural do pai falecido e auxílio para dois afetados). Todos os irmãos e seus filhos vivem na mesma casa com a mãe, com exceção do indivíduo IV.9, que é casado, tem um filho e, apesar de morar próximo, cortou relações com a família, por não querer participar do cuidado sustento dos afetados.

No histórico dessa família pode-se observar duas gerações com indivíduos com DI, sendo que há um descendente, IV.3, filho de uma afetada IV.17 (Figuras 5 e 6), que também nasceu com DI, porém considerada leve. A mãe (IV.17), tem 33 anos de idade, DI moderada a severa, deficiência visual progressiva de causa desconhecida desde os 28 anos de idade e fala pobre e de difícil compreensão. O menino V.3, seu filho, é resultado de abuso, de pai desconhecido. A possibilidade deste ser um dos irmãos não é descartada. O menino V.3 atualmente tem 11 anos, DI leve, tímido, comunicação dificultada. Desde os dez anos de idade frequenta uma das escolas especiais da 18ª SDR porém também foi inserido na escola regular, sem muito avanço na parte acadêmica, porém assim tendo um contato social mais amplo. Até os dez anos de idade o garoto ficava somente com a família e falava apenas o alemão colonial. Não sabia falar português, como também não o sabem os demais afetados da família, que só entendem o alemão colonial que é falado em casa. É o único indivíduo que tem um acompanhamento psicopedagógico. Seu primo, V.2, que mora na mesma casa e tem oito anos, está integrado na escola há um ano e não apresenta nenhum comprometimento intelectual.

**Figura 5. Heredograma familiar: Caso III.**



Quadro familiar com irmandades portadores deficiência intelectual e consanguinidade entre os pais, padrão de herança sugestiva do tipo autossômica recessiva. □ Masculino; ○ Feminino; ■ Deficiência intelectual severa; ▣ Deficiência intelectual moderada; ▤ Outro tipo de deficiência não relacionada ao da família; ; ■ Deficiência intelectual leve; ☒ Morte; \* Aborto; == Consanguinidade.

**Figura 6. Indivíduos afetados - caso III.**



Indivíduos afetados família III; Pés inchados com edema das irmãs IV.7 e IV.8, que apresenta faz cerca de quatro anos. Os demais não apresentam edema semelhante.

O irmão IV.11 (Figura 6), tem 46 anos de idade, também afetado possui uma pele bem despigmentada, DI de moderada a severa e fala dificultada. As irmãs IV.7 (52 anos) e IV.8 (44 anos) são hipertensas e tomam medicação para este agravo, o que pode ser um dos fatores que explique os edemas acentuados que apresentam há cerca de quatro anos nos pés (Figura 6). Como na investigação houve suspeita de fenilcetonúria familiar principalmente devido a característica da pele do indivíduo IV.11, foram realizados no contexto do EMPAG (Equipe Multidisciplinar de Pesquisa e Aconselhamento Genético), trabalho de



extensão coordenado pela Prof. Dra. Angelica Maris, exames de triagem para fenilcetonúria, deficiência de biotinidase e função da tireoide resultando em positividade apenas para hipertireoidismo na paciente IV.7 com TSH = 30mUI/l.

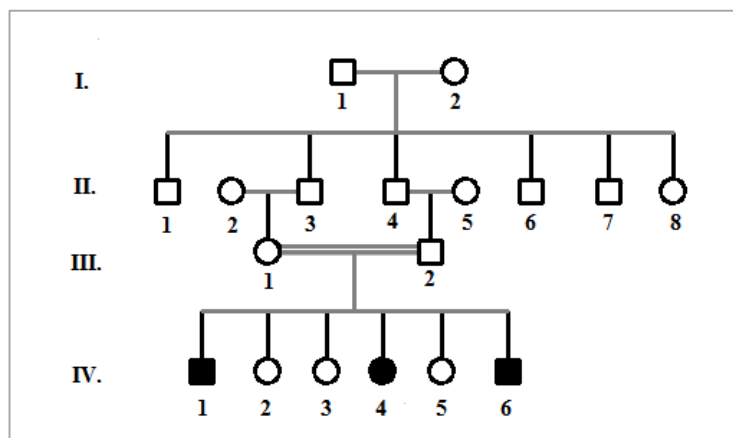
Todos os indivíduos afetados têm uma compreensão básica, entendem os chamados da mãe, porém não sabem diferenciar quantidades, não tem condições de ajudar na roça ou nos afazeres da casa, não tomam e não se vestem sozinhos. A mãe conta com a ajuda da filha não afetada, que também trabalha na roça, para cuidar dos irmãos.

### **5.3.3 Caso IV**

A quarta família (Figura 7), apresenta em seu contexto familiar, uma irmandade com três indivíduos afetados, sendo uma do sexo feminino e dois do sexo masculino e três indivíduos não afetados. Filhos de primos de primeiro grau, todos os indivíduos afetados apresentam DIM não sindrômica. Todos nasceram de parto normal, e por depoimentos da mãe não tiveram nenhuma complicação, somente na gestação do indivíduo IV.1, a mãe indivíduo III. 2, teve que tomar medicação para prevenir um possível aborto. Todos começaram a engatinhar, andar e a falar na idade regular, somente o mais velho demorou mais que o usual para firmar a cabeça. A mãe relatou suspeitar de que seu filho mais velho, IV.1, estava apresentando dificuldades quando este começou a ir a creche e comparando o desenvolvimento com o de sua segunda filha, IV.2, um ano mais nova. Quando as outras crianças começaram a desenhar algumas coisas, seu filho somente fazia rabiscos.

Os outros filhos afetados, IV.4 e IV.6, tiveram desenvolvimento semelhante. Até hoje não sabem ler ou escrever. O mais velho consegue copiar palavras, mas não sabe o alfabeto. O filho IV.1 tem hoje 18 anos, e toma medicamentos para controle de convulsão, pois teve uma convulsão com 2 anos de idade e outra recentemente, com 17 anos. Os demais nunca tiveram uma convulsão. Eles se comunicam bem, porém o mais velho gagueja um pouco. Nenhum apresenta dificuldades de visão ou audição. A médica que os atende diagnosticou uma leve microcefalia, que porém não é chamativa o suficiente para lhes conferir aspecto diferente do normal. Atualmente estão integrados ao ensino público regular e todos contam com segunda professora para auxílio especial.

**Figura 7. Heredograma familiar: Caso IV.**

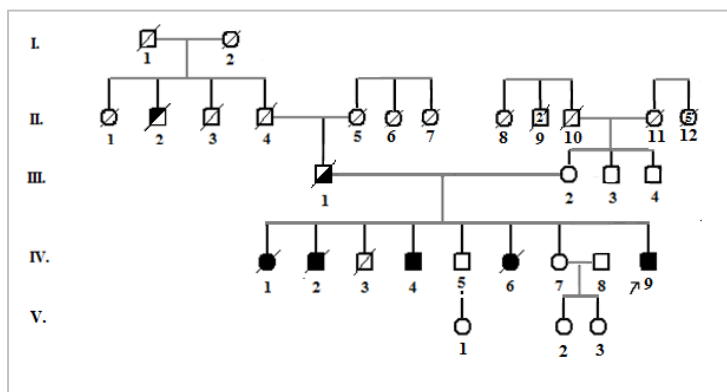


Quadro familiar com irmãs portadoras de DI. □ Masculino; ○ Feminino; ■ Deficiência intelectual moderada; = Consanguinidade.

### 5.3.4 Caso V

A Quinta família de ascendência paterna francesa e alemã e materna alemã com oito filhos, cinco dos quais afetados com Síndrome de Bardet-Biedl (BBS) (Figura 8).

**Figura 8. Heredograma familiar: Caso V.**



Quadro familiar com irmandades portadores de DI. □ Masculino; ○ Feminino; ■ Síndrome de Bardet-Biedl; ☐ Morte; ▣ Polidactilia bilateral isolada (6 pododáctilos); ▤ Perda progressiva de visão.

Três dos indivíduos afetados são falecidos, portanto, muitas informações e dados foram obtidos de forma retroativa. A história familiar revela que a primeira filha IV.1, dos pais não relacionadas nasceu com hidrocefalia neonatal grave e morreu poucos minutos após o nascimento. Ela apresentou polidactilia pós-axial bilateral dos dedos e um dígito supranumerário ulnar, ligados por tecido macio. BBS provavelmente jamais seria considerada uma possibilidade diagnóstica para essa criança, se não houver crianças nascidas anteriormente com a síndrome na família, uma vez que hidrocefalia neonatal letal nunca foi

relatada para pacientes com BBS, e polidactilia é uma ocorrência bastante comum. Portanto, o diagnóstico dessa filha foi feito retrospectivamente.

Além da primogênita falecida IV.1, outros quatro afetados (três meninos e uma menina. IV.2; IV.4; IV.6; e IV.9) e três crianças não afetadas (dois meninos e uma menina) nasceram depois. Sem incluir a primogênita, todos afetados apresentaram fenótipos muito semelhantes. Eles perderam a maior parte de sua visão, iniciando muito cedo, ao redor dos quatro anos de idade, ou mesmo antes. O filho mais velho já enxergava tão pouco aos sete anos, que desde esta idade praticamente parou de andar e não saía de casa, para os outros a perda quase completa de visão demorou um pouco mais, até os 10 ou onze anos. De acordo com sua mãe, começaram a ganhar peso significativo já a partir do terceiro mês pós-parto. O desenvolvimento foi um pouco atrasado, os meninos aprenderam a falar com cerca de dois anos de idade, mas a filha, IV.6, só desenvolveu a linguagem aos cinco anos.

Os afetados foram para a escola apenas por um breve período no início da infância, e nunca aprenderam a ler ou escrever, porque eles perderam a visão antes disso. Sua escola era distante, não havia nenhuma ajuda especial para pessoas com deficiência visual, e as outras crianças zombavam deles por causa de sua obesidade e falta de jeito, portanto, eles se recusaram a continuar a frequentar a escola e os pais concordaram. A vida social dos afetados é restrita principalmente à família, que vive em uma região colonial do interior de Santa Catarina e a casa onde vivem desde crianças, está situada em um terreno de colina muito inclinado. Os afetados são muito escassos com palavras e falam alemão colonial. Parecem ter uma deficiência de leve a moderada.

Todos afetados apresentaram polidactilia pós-axial bilateral, com seis pododáctilos e pelo menos um dígito supranumérico, ligado apenas por tecidos moles no quinto dedo de uma ou de ambas as mãos, que foram removidos logo após o nascimento, pela parteira ou pela mãe. Eles apresentaram braquicefalia, dentes apinhados, braquidactilia com dedos cuneiformes e unhas curtas, além de alguns vincos palmares incomuns, alguns com prega palmar única unilateral. Os homens apresentavam hipogonadismo. Os quatro irmãos afetados tinham diabetes, hipertensão, porém com valores de triglicerídeos e de colesterol total normais. A filha, IV.6, faleceu aos 33 anos de idade devido a insuficiência renal e septicemia. O filho mais velho, IV.2, foi a óbito aos 47 anos, provavelmente por pneumonia, depois de ficar 15 anos acamado devido a paraparesia, atribuída a problemas de coluna devido à obesidade. Em relação aos três irmãos não afetados da família, o mais velho faleceu em um acidente de motocicleta, o outro irmão, assim como a irmã, são casados e tem uma e duas filhas, respectivamente.

Dois irmãos afetados, (Figuras 8 e 9; IV.4 e IV.9), agora com idades entre 49 e 39 anos, ainda estão vivos. Eles são praticamente cegos desde a infância. Atualmente ambos têm diagnóstico de dermatite seborreica e psoríase. Seus valores de triglicérides estão dentro da faixa normal superior (207 mg/dL e 240 mg/dL, respectivamente). Eles apresentam valores normais de colesterol total, 194 mg/dl e 143 mg/dL, porém valores muito baixos de HDL (38 mg/dl e 32 mg/dL), e os seus valores de LDL também são relativamente baixos, 115 mg/dl e 61 mg/dL. Já seus níveis de creatinina são altos, 1,62mg/dL e 1,78mg/dL, para IV.4 e IV.10, respectivamente, mas os valores de uréia são normais, 20 mg/dL

e 35 mg/dL. Por causa da obesidade, não foi possível realizar a ultra-som com o equipamento disponível.

**Figura 9. Indivíduos afetados - Caso V.**



Indivíduos afetados família V. Polidactilia pós-axial bilateral, dermatite seborreica e psoríase nas pernas e braços.

## 6. DISCUSSÃO

### 6.1 Dados Epidemiológicos

A DI tem uma prevalência de 1-3%, no mundo, sendo de um modo geral um assunto ainda muito negligenciado quanto aos cuidados de saúde. Aproximadamente 30% mais homens são diagnosticados com DI do que as mulheres (KAUFMAN et al, 2010, DE AMORIM, 2011). No presente estudo, os achados foram até mais acentuados pois 58% dos afetados eram do sexo masculino, para 42% do sexo feminino, o que representa uma relação de 1,38/1, um excesso de quase 40% de indivíduos do sexo masculino (Gráfico 1). A prevalência de homens

diagnosticados com DI, é um dado epidemiologicamente conhecido, creditado a mutações em genes localizados no cromossomo X. A DI de herança ligada ao cromossomo X representa de 5 a 10% de todos os casos de DI no sexo masculino, com incidência estimada de 1:600 a 1:1.000 meninos (DE AMORIM et al, 2011). O que também explica um maior número do sexo masculino (174 casos) no presente estudo, quando separados em casos possivelmente familiares, já que se referem a condições hereditárias, sendo a síndrome do X-frágil a causa mais frequente de DI herdada (FRANÇA et al, 2011).

Encontramos 38% dos alunos das APAES com um até 14 membros afetados na família, dos quais 34% poderiam ser potencialmente familiares, sendo este valor mais alto, que o esperado. Em estudo no interior de Santa Catarina, o número encontrado em pesquisa junto a quatro escolas especiais havia sido semelhante (em torno de 30%, dados não publicados). Consideramos que uma parcela dos casos poderá se revelar como não relacionado, porém, não foi possível avançar muito com as investigações familiares, devido à complexidade de locomoção para as escolas e a disponibilidade dos pais para participar das entrevistas em seu horário de trabalho. Porém, recente trabalho com genética itinerante, que investigou 324 famílias também encontrou um percentual alto de casos possivelmente hereditários, 25% (VIEIRA et al. 2013). Este alto percentual de casos recorrentes em uma família exige programas de diagnóstico preferencial, pois quando se encontra a mutação na família, um grande número de membros pode realizar aconselhamento genético e abrem-se as portas para prevenção.

Dentre os casos familiares encontramos cerca de 20% com 4 até 14 casos adicionais na família (Gráfico 1). O que nos leva a pensar em padrões de heranças recessivas ligadas ao X, já que nesses padrões as mulheres heterozigóticas normalmente não são afetadas podendo um alelo mutado ser transmitido mais facilmente e afetar várias gerações. Mais raramente se pensaria em herança autossômica recessiva, exceto para locais onde a consanguinidade é alta. Nestes, ampliam-se as probabilidades de dois genitores herdarem o mesmo alelo mutado de seus antepassados comuns aumentando as chances de gerar múltiplos afetados em uma mesma irmandade. Famílias consanguíneas com múltiplos afetados têm sido parte integrante na determinação de genes autossômicos recessivos (KAUFMAN et al, 2010).

A DI pode ser causada por diversos fatores e até os dias atuais aproximadamente 60% dos casos, não apresentam um diagnóstico definido (DE LIGHT et al, 2012). O diagnóstico é o princípio para todas as atividades direcionadas aos portadores de necessidades especiais, com ações voltadas para a melhora do desempenho motor, cognitivo, emocional, social e de linguagem. No presente estudo agrupamos os diagnósticos informados em categorias, por condições associadas aos agravos atribuídos. Dentre os 884 alunos deste estudo, 464 (53%) não tiveram um diagnóstico etiológico específico e foram enquadrados nos casos idiopáticos. Quando se compara a taxa diagnóstica encontrada na Região da Grande Florianópolis com outros estudos realizados em escolas especiais no Brasil, verificamos que há grande diferenças na taxa diagnóstica em escolas especiais. Em um Levantamento de Síndromes Genéticas dos Portadores de Necessidades Especiais realizado na APAE de Itabira-MG, feito através da coleta de dados nos prontuários dos 289



alunos, para apenas 32 (11%) havia um diagnóstico etiológico definido, 28 dos quais tinham síndrome de Down (~9,6% do total). Para quatro havia diagnóstico clínico de autismo, para 166 o diagnóstico era apenas o grau de deficiência intelectual (leve, moderada e grave) e o restante não tinha diagnóstico (COSTA et al, 2010). Ou seja, 89% dos casos tinham etiologia desconhecida. Em outro estudo feito na APAE de São Carlos-SP, dos 55 alunos analisados 36 (65%) não tiveram o diagnóstico etiológico, (DE AMORIM et al, 2011). Já na APAE de Caxias do Sul, onde pesquisadores do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Porto Alegre fez um mutirão diagnóstico, a taxa diagnóstica foi de ~65%. Porém, esta escola havia um número muito elevado de casos com SD (~32%). Esses resultados apontam para a necessidade de novas técnicas diagnósticas principalmente técnicas de biologia molecular e na ampliação de estudos epidemiológicos para que assim possamos aprofundar e melhor entender a dinâmica das doenças raras.

Estudos sobre a inclusão escolar de pessoas com deficiências e necessidades especiais (DA SILVEIRA et al, 2011 e BATISTA et al, 2004), mostram que os alunos com necessidades especiais são aceitos com menos frequência e são mais rejeitados do que seus companheiros de turma de classes regulares, sendo também menos aceitos socialmente pelos professores e colegas. De acordo o Censo de 2010, 4,8% das crianças que possuem alguma deficiência com 7 a 14 anos de todo o Brasil não têm acesso à escola, além disso as taxas de abandono aumentam para as pessoas com algum tipo de limitação. Sendo assim estas pessoas se sentem melhores inseridas em escolas especiais. Quando se analisa os 196 alunos cujo diagnóstico é somente o grau de deficiência, observamos um predomínio de diagnósticos com DIM de ~81% e de

~12% para DIS. Sendo a DIL com o menor índice ~7%. O que pode ser esperado uma vez que estamos analisando alunos de escolas especiais e, devido a inclusão social, um processo político que nos últimos anos vem ganhando força, os alunos com DIL são mais facilmente inseridos em escolas regulares, diminuindo assim o número desses alunos nas APAEs. Outros autores também encontram predominância de casos mais sérios nas escolas das APAEs, Os dados obtidos por De Amorim, quando somente são considerados os diagnósticos de DI leve, moderada ou severa, há ~67% de casos de DIM e ~33% de DI séria (severa e profunda) (DE AMORIM et al., 2011).

Vários fatores podem levar a DI, dentre eles causas pré-natais, ou seja, fatores que incidirão desde a concepção até o início do trabalho de parto, desnutrição materna, má assistência à gestante, doenças infecciosas, como sífilis, rubéola, toxoplasmose, fatores tóxicos como alcoolismo, uso de drogas, efeitos colaterais de medicamentos, poluição ambiental, tabagismo e fatores genéticos. Porém há poucos estudos na literatura sobre as etiologias ambientais em pessoas com DI (revisto por VAN et al, 2004). Em um estudo feito por (MATILAINEN et al, 1995), foram encontrados 2% de causas ambientais dos 151 pacientes com DI analisados. No presente estudo classificamos em sequelas de doenças infecciosas quando a DI foi causada por: Citomegalovírus, Meningite, Poliomelite, Rubéola, Sarampo e Toxoplasmose; nessa categoria 34 casos (4%) foram relatados. DE AMORIM et al, 2011, em estudo feito na APAE de São Carlos – SP, relatou uma porcentagem de 7,85% para os casos de etiologia ambiental. Estes valores divergem entre os estudos devido à falta de um protocolo de triagem normalizado, dificultando uma comparação entre os estudos (VAN et al, 2004). Essas situações

ambientais nos alertam pois se tratam de problemas de saúde materno infantil, podendo ser prevenidas, evitadas ou amenizadas. Quando se trata de causas ambientais estas podem sofrer ações de prevenção, medidas preconizadas como vacinação, suplementação, medidas de saúde públicas primárias e que deveriam ser de acesso a todos da população.

Comparada entre as demais síndromes a SD foi a que obteve a maior prevalência no presente estudo com aproximadamente 14%, 123 casos. A SD Constitui uma das causas mais frequentes de deficiência mental, compreendendo cerca de 18% do total de deficientes mentais em instituições especializadas (MOREIRA, 2000). A prevalência da síndrome de Down se situa ao redor de 1:650 recém nascidos vivos, havendo uma variação em diferentes populações, de 1:600 a 1:200, e ocorre uma preponderância do sexo masculino (MALGARIM et al, 2007). Pesquisa epidemiológica, que acompanhou a incidência desde o diagnóstico pré-natal até o nascimento, verificou que na gestação a frequência da SD era semelhante para ambos os sexos, porém ao nascer, havia uma predominância de 1.42 meninos com SD para cada menina afetada (BISHOP et al, 1997). No presente estudo também observamos um predomínio do sexo masculino, em relação a SD, ocorrendo em 74 casos (~60%), ou seja, uma proporção de 1,5 meninos para cada menina nascida.

As síndromes de microdeleções, microduplicações ou doenças monogênicas raras apresentam uma incidência na população geral inferior a 1:2.000 nascimentos. No presente estudo, as causas monogênicas e as síndromes de microdeleções e microduplicações juntas apresentaram uma prevalência de 5%. SCHEFER et al, 2014, em

pesquisa semelhante, realizada pela Universidade Estadual de Londrina, relatou uma prevalência de 8% desses casos dos 157 alunos analisados de uma escola especial. Todos os anos milhões de famílias são surpreendidas pelo nascimento de uma criança com defeito congênito, sendo estimado que cerca de um terço das crianças internadas em hospitais estão relacionados há um componente genético (RIBEIRO, 2001). É importante salientar que a PC muitas vezes está relacionada a defeitos congênitos, o potencial genético herdado, ou seja, a suscetibilidade maior ou menor do cérebro para se lesionar é um dos principais fatores endógenos (ROTTA, 2002). Alguns fatores estão relacionados como possíveis causas de PC como: fatores pré-natais (infecções uterinas, transtornos no metabolismo materno), perinatais (anóxia, parto prolongado, ou prematuro); ou pós-natais (acidentes vasculares, convulsão, intoxicações, entre outros) (PETEAN et al, 2000). Neste estudo a PC, foi relatada em 10% dos casos com diagnóstico definido, muitas vezes sendo relatadas como casos de hipóxia e anóxia pelos pais e ou responsáveis. Os casos de PC podem apresentar em diferentes proporções e os fatores pré-natais, perinatais e pós-natais estão presentes em todos os casos. Em um estudo epidemiológico feito no Egito eles estimaram a prevalência de 2,03:1.000 nascimentos (EL-TALLAWY et al, 2011). Não existe pesquisa específica e oficial no Brasil a respeito da incidência da PC (ROTTA 2002) e segundo (ZANINI et al, 2009), surgem no Brasil, 30.000 a 40.000 novos casos de PC ao ano.

Verificamos também a predominância masculina para o autismo, que foi de 115 indivíduos do sexo masculino para 26 do feminino, ou seja, ~4,4 homens para cada mulher. Esta relação é muito semelhante a relatada em recente e amplo levantamento epidemiológico

nos Estados Unidos (CDC, 2014), que foi de 4,5 homens para cada mulher afetada. Estes números indicam que independentemente do autismo, com e sem deficiência intelectual, a proporção de sexos continua a mesma. Isto com certeza também é um contribuidor importante para o maior número de homens com DI encontrados nas instituições especiais. Os motivos para esta predominância masculina não estão esclarecidos.

Em uma Conferência em Bellagio, Itália, 2005, 18 especialistas do Canadá, França, Alemanha, Reino Unido e Estados Unidos da América discutiram como promover uma interação efetiva e responsável do conhecimento genético em benefício da saúde da população (BURKE et al, 2006). Novas técnicas moleculares estão sendo inseridas como metodologias de diagnósticos confiáveis e rápidos, isso pode mudar muito o cenário do diagnóstico dessas doenças, porém é necessário também que os profissionais de saúde tenham conhecimento que envolvam noções de genética. Mesmo que as causas ambientais ainda sejam relevantes na etiologia da DI, a necessidade de diagnóstico diferencial com doenças genéticas exige dos profissionais de saúde conhecimentos básicos nessa área da medicina, pois em Santa Catarina, assim como em muitas regiões do Brasil, o paciente com deficiência intelectual não é examinado por um geneticista, mas por clínico geral, ou com sorte, por neurologista.

## **6.2 Casos Selecionados**

Os casos I e II são de uma comunidade colonial da 18ª SDR de Santa Catarina onde há grande influência de imigração alemã. Nesta comunidade as famílias alemãs, principalmente as mais antigas, não gostavam de se misturar aos brasileiros. Além da separação natural pela

língua (eles falam o alemão colonial), já que moravam bastante isolados, os alemães da colônia se lembram vividamente da perseguição que sofreram na segunda guerra mundial. Alguns nos contaram sobre massacres que mataram seus pais e avós, que tentavam proteger suas casas enquanto mandavam suas esposas e filhos pequenos para lugares mais seguros. Dos corpos crivados de balas, cujos cartuchos cobriam o chão um crasso excesso para matar dois ou três homens, que denotava o ódio brasileiro aos alemães naquela época. Muitos dos antigos consideravam os brasileiros pouco confiáveis. Mas não somente este tipo de barreira existia. Outra barreira é a religião, talvez está sendo mais relevante nos dias atuais. Os alemães são predominantemente luteranos, enquanto que os brasileiros do interior são em sua maioria católicos. Na colônia que a igreja é um ponto de encontro social muito importante, seja para as missas de domingo ou para as diferentes festividades e eventos que organizam. São os momentos em que as pessoas se encontram, pois como as moradias são distantes, não há muitas outras possibilidades de se conhecerem melhor. Assim, nestas comunidades a endogamia acaba ocorrendo de tal forma, que muitos após algumas gerações nem sabem que são parentes. Encontramos famílias da mesma localidade, com um mesmo sobrenome raro, que não acreditam ser aparentadas.

A comunidade da qual derivam os casos um e dois é, entre as que conhecemos, a mais endogâmica de todas. Há vários relatos de incestos, que pareciam ser algo quase comum naquele ambiente. A Mãe do caso dois fugiu para São Paulo por que a família queria forçar o aborto, já que era incesto, assim como ocorrera com sua prima, que também tinha sido engravidada pelo próprio pai. Somente algum tempo após ter seu

bebê, é que esta mãe retornou para o município, porém não mora mais na comunidade de seu pai.

A escola regular daquele município está com um problema sério em mãos, pois acabou criando uma classe especial (porém não oficialmente especial) com cerca de 15 crianças com idades entre nove e 15 anos (a maioria meninos), que tem dificuldade para aprender a ler ou escrever. Uma professora sem treinamento para lidar com educação especial tenta alfabetizar estas crianças, que são em sua maioria da comunidade de onde derivaram os casos 1 e 2. Dois ou três sobrenomes carregam o estigma de não serem muito inteligentes. Porém a escola não pode dizer aos pais que considera que estas crianças tenham deficiência intelectual e está em processo de receber equipe contratada pela prefeitura para aplicar testes formais, para que possam solicitar professores especiais, poderem legalizar a sua classe especial e ter como se dirigirem aos pais com os problemas de aprendizado de seus filhos. Apesar de não termos conseguido muito mais que coletar histórias familiares, pretendemos aprofundar os nossos estudos naquele município.

Os casos III e IV, são casos de deficiência intelectual não sindrômica que serão investigados em mais profundidade. Os familiares do caso III decidiram participar de um projeto da John Hopkins (USA), e terá o seu exoma sequenciado. O caso IV é provável que entre em projeto de extensão de nossa equipe e também tenha seu exoma sequenciado.

Os indivíduos afetados do caso V têm todas as características mais típicas da Síndrome de Bardet-Biedl (BBS), tiveram sua vida social restrita, pois vivem em uma região rural do interior de Santa Catarina, de

difícil acesso. A casa, onde vivem desde crianças, está situada em um terreno de colina inclinado. E devido à perda progressiva da visão desde a infância, aliada a obesidade, o terreno não permite autonomia de locomoção para os afetados, que ficam restritos aos arredores bem próximos de sua casa. Na atualidade os dois irmãos afetados ainda vivos passam o dia dormindo, comendo, e sentados em volta da mesa ou próximos a soleira da porta, conversando com a mãe ou com os familiares dos irmãos casados, como falam pouco, principalmente com quem não faz parte da família, o grau de funcionamento cognitivo é difícil de ser avaliado. Conforme a mãe, eles têm inteligência normal, mas na presente investigação se concluiu que há comprometimento intelectual de leve a moderado. Porém, em relação as causas deste comprometimento, é quase impossível distinguir entre deficiência cognitiva por etiologia congênita ou por etiologia ambiental, devido a conjuntura das condições envolvidas.

Os indivíduos afetados desta família apresentam intrasimilaridade fenotípica familiar consistente. Consistência fenotípica intrafamiliar também foi relatada em um estudo de 19 indivíduos BBS de 7 famílias consanguíneas da Arábia Saudita (ABU-SAFIEH et al, 2010). Todos os afetados apresentam braquicefalia, hexapolidactilia bilateral, pelo menos um dedo ulnar supranumerário, obesidade, retinopatia inicial, diabetes e, apesar da obesidade, eles apresentam níveis normais de colesterol e de triglicerídeos, estes estando dentro dos limites superiores. No entanto, os indivíduos vivos apresentam valores de HDL bem baixos indicando riscos cardiovasculares. A filha IV.7 faleceu aos 33 anos de idade devido a problemas renais. Os irmãos vivos, indivíduos IV.4 e IV.10 (Figuras 8 e 9) apresentam altos valores de creatinina, o que indica



uma possível insuficiência renal, porém esses não apresentam valores de ureia e proteína elevados na urina.

A exceção fenotípica notável foi a primeira filha, indivíduo IV.1, que apresentou hidrocefalia congênita grave e morreu minutos depois do nascimento. Uma publicação recente (CARTER et al. 2012), utilizando um modelo do rato para Bardet-Biedl (BBS1), descreve ventriculomegalia, referido como hidrocefalia, em 100% dos mesmos e descobriu de que se devia ao desenvolvimento anormal de células progenitoras neurais. Em pacientes BBS humanos, só recentemente foi descrito por (KEPPLER-NOREUIL et al. 2011) reduções do volume de substância branca e cinzenta em estruturas subcorticais periventriculares, resultando em ventriculomegalia não-obstrutiva. Também foi relatado que a hipertensão intracraniana pode levar a futura ventriculomegalia (SAIDA et al, 2013). No entanto, estes casos só foram diagnosticados por causa da investigação do cérebro alvo. A hidrocefalia congênita nunca foi descrita para os recém-nascidos da BBS. Possivelmente porque BBS não seria suspeito como resultado do diagnóstico em um recém-nascido com este fenótipo, mesmo com a presença de hexadactilia, como foi o caso da criança primogênita de BBS. O diagnóstico dessa menina só foi feito retroativamente, depois que outras crianças afetadas nasceram. Não podemos descartar a possibilidade de que ambos os resultados coincidentemente não foram relacionados. No entanto, um tio do pai tinha seis dedos sem obesidade, perda de visão ou outros fenótipos sugerindo BBS. Esse tio do pai teve de 12 a 13 filhos, sendo que nenhum deles apresentava polidactilia. O pai da irmandade BBS, indivíduo III.1 (figura 7), também apresentou alguns possíveis fenótipos relacionados com a BBS, ele teve deficiência visual progressiva com a idade. Esses

achados levantam a possibilidade de que possa haver uma mutação adicional (hipomórfica) em outro gene BBS segregando com o principal defeito BBS monogênico nesta família.

Herança trialélica tem sido descrita por alguns pesquisadores para BBS (KATSANIS et al., 2011; LEITCH et al., 2008; ZAGHLOUL et al., 2010), já outros não encontram indícios disto e afirmam que a mutação bialélica monogênica em um gene BBS é suficiente para causar a síndrome (ABU SAFIEH et al, 2010 e 2012). Ainda outros sugerem que uma mutação adicional em outro gene BBS possivelmente poderia estar associada a fenótipos mais graves, encontrados em alguns pacientes (BANDANO et al, 2003; GONZALEZ-DEL POZO et al., 2013). Consideramos que esta poderia ser uma possível explicação para o fenótipo grave de hidrocefalia no recém-nascido BBS falecido. Com base nos resultados dessa família, sugerimos que em neonatos com hidrocefalia e polidactilia a síndrome BBS deve ser considerada como possibilidade de diagnóstico. Isso é importante para o aconselhamento genético, uma vez que o risco esperado de recorrência para BBS é cerca de 25%.

A família com Bardet-Biedl está procurando seu diagnóstico junto ao Instituto para a Saúde da Criança, em Londres. É um caso que pretendemos submeter para publicação em breve, e que será bastante enriquecido se houver o diagnóstico molecular de qual gene BBS está disfuncional nesta família.

Este projeto tem permitido conhecermos locais e comunidades e nos comunicarmos com pessoas, seus problemas, suas relações

familiares e sociais, de forma nunca imaginada. Temos visto o quanto estão longe de toda e qualquer ajuda e como aquelas que tem casos familiares sofrem socialmente, emocionalmente e economicamente com a situação. Os casos que conhecemos melhor, tendem a estar entre as famílias de condições socioeconômicas mais baixas.

## **7. CONCLUSÕES**

O questionário de triagem indica que prevalência de DI possivelmente familiar chega a 34%. Não foi possível investigar estas 306 famílias em mais profundidade, porém, 59% das mesmas apresentam entre 3 a 14 casos na família, o que aumenta a probabilidade de uma casualidade comum. Assumindo uma posição conservativa, podemos estimar que cerca de 20 - 25% dos alunos da 18ª SDR de Santa Catarina apresentam DI familiar.

A maioria (53%) dos alunos da 18ª SDR de SC apresenta DI idiopática; 14% apresentam Síndrome de Down; 13% foram considerados no espectro autista; 11% com paralisia cerebral; 4% com sequelas de doenças infecciosas; 2% devido a causas monogênicas, 2% síndromes conhecidas de etiologia incerta e 1% teve diagnóstico de microdeleção ou microduplicação.

A família com Síndrome de Bardet-Biedl revelou um caso com hidrocefalia neonatal fatal, um achado que ainda não havia sido descrito para pessoas com esta síndrome e que pode ser associação espúria ou representar um novo fenótipo da síndrome em humanos, uma vez que hidrocefalia em ratos foi descrita em modelos para BBS.

## 8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O grande percentual de casos possivelmente familiares detectados no presente estudo aponta a necessidade de medidas específicas que visam promover ações de prevenção da DI e de aconselhamento genético para as famílias, onde os padrões de herança apontam ser de caráter hereditário. A grande maioria dos diagnósticos se refere a descrição sintomática principal (deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, malformações múltiplas, autismo), porém estas podem ter um amplo espectro de causas, e na maioria dos casos não são estabelecidos. É preciso então investir em melhores diagnósticos, mais específicos, nas áreas de Genética e Biologia Molecular no intuito de ampliar a base de conhecimentos sobre a Deficiência Intelectual. Visto que até o atual momento são encontrados poucos estudos sobre etiologia e epidemiologia da DI. Esse fato é alarmante, visto que esses estudos apresentam desígnios diversos, dentre eles ações de assistência previdenciária, proteção legal, acesso a cotas para emprego e estudos, além de alocação de recursos governamentais financeiros.

Investigamos em maior profundidade quatro casos familiares, cuja provável causa é autossômica recessiva. Verificamos que na região rural da Grande Florianópolis há populações que até não muito tempo atrás viviam relativamente isoladas, e onde há muitos casamentos consanguíneos. Estas famílias são uma fonte rica para a descoberta de novos genes ligados a DI não sindrômica.

Os resultados desta dissertação permitem verificar as condições do diagnóstico para DI na região estudada, mostrando a realidade do enquadramento das pessoas com necessidades especiais no Brasil, mostra a necessidade de melhorias no quadro geral da DI, entretanto para que isso ocorra é preciso investir em pesquisas de avaliação do conhecimento e da atitude preventiva dos profissionais de saúde e dos próprios usuários, a fim de conhecer as deficiências e necessidades destas populações, possibilitando que os recursos possam ser concentrados em programas exequíveis e com maior probabilidade de êxito.

## **9. PERSPECTIVAS**

Foram identificadas 306 famílias com possível DI familiar, onde apenas uma fração pode ser investigada no presente trabalho. Estas famílias representam um campo rico para prosseguir a investigação de DI familiar.

As duas famílias consanguíneas com DI de provável herança autossômica recessiva se apresentam como casos ideais para sequenciamento genômico, pois podem servir para identificar novos genes ainda não conhecidos que causam DI.

A alta prevalência de casos potencialmente familiares deve ser divulgada para eventualmente nortear futuras políticas públicas de saúde para esta parcela da população.

## REFERÊNCIAS

AAIDD – American Association of Intellectual and Developmental Disabilities. Disponível em: <http://www.aamr.org>. Acesso em Julho 2014.

CENSO IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br>. Acesso em Agosto 2014).

ABU SAFIEH L et al. Clinical and molecular characterisation of BardeteBiedl syndrome in consanguineous populations: the power of homozygosity mapping. *J Med Genet*; 47:236 e 241, 2010.

ABU SAFIEH, L et al. In search of triallemism in Bardet–Biedl syndrome. *European Journal of Human Genetic*; 20(4), 420-427, 2012.

ACOSTA, MT et al. “Cognitive Profiles of Neurofibromatosis Type 1 Patients With Minor Brain Malformations.” *Pediatric neurology*, 46(4): 231-234, 2012.

AFROZE, B, AND BUSHRA C. "Genetics of non-syndromic autosomal recessive mental retardation." *Journal of the Pakistan Medical Association* 63.1: 106, 2013.

ARMATAS, V. Mental retardation: definitions, etiology, epidemiology and diagnosis. *Journal of Sport and Health Research*. 1(2):112-122, 2009.

BALASUBRAMANIAN B, BHATT CV, AND GOYEL NA. Genetic studies in children with intellectual disability and autistic spectrum of disorders. *Indian J Hum Genet*, 15(3): 103–107, 2009.

BATISTA, MW AND SÔNIA SFE. "Inclusão escolar e deficiência mental: análise da interação social entre companheiros." *Estudos de Psicologia* 9.1; 101-111, 2014.

BENJAMIN S, LAUTERBACH MD, & STANISLAWSKI AL. Congenital and Acquired Disorders Presenting as Psychosis in Children and Young Adults. *Psychosis in Youth*, 22(4): 581-608, 2013.

BISHOP J et al. Epidemiologic study of Down Syndrome in a racially diverse California population, 1989-1991. *Am J Epidemiol*. 145: 134-147, 1997.

BISSAR-TADMOURI, N et al. "X chromosome exome sequencing reveals a novel ALG13 mutation in a nonsyndromic intellectual disability family with multiple affected male siblings". *American Journal of Medical Genetics Part A*. 164(1). 164-169, 2014.

BITTLES, A. H "Consanguinity and its relevance to clinical genetics." *Clinical genetics*. 60.2: 89-98, 2001.

BITTLES, A. H. Endogamy, consanguinity and community genetics. **Journal of genetics**, v. 81, n. 3, p. 91-98, 2002.

BURKE W et al. The path from genome-based research to population health: development of an international public health genomics network. *Genet Med*. 8 (7):451-8, 2006.

BYEON, JH et al. "Application of Array-Based Comparative Genomic Hybridization to Pediatric Neurologic Diseases". *Yonsei medical journal*; 55(1). 30-36, 2014.

CARTER, CS et al. Abnormal development of NG2+ PDGFR-[alpha]+ neural progenitor cells leads to neonatal hydrocephalus in a ciliopathy mouse model. *Nature medicine*, 18(12), 1797-1804, 2012.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Prevalence of autism spectrum disorder—Autism and developmental disability monitoring network, 11 sites, United States, 2010. In Surveillance Summary (pp. 1–21). 28. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 63, March 2014.

CHIURAZZI, P, AND BEN AO. "Genetics of mental retardation." *Current opinion in pediatrics* 12.6 : 529-535, 2000.

COSTA, MV, CUNHA, PB, AND SILVA, BO. "Levantamento De Síndromes Genéticas Dos Portadores De Necessidades Especiais Atendidos Na APAE De Itabira." VI Congresso Brasileiro de Triagem Neonatal / XXII Congresso Brasileiro de Genética Médica. Salvador / Bahia. Disponível em: <http://www.sbtn.org.br/>. Acesso em Julho 2014.

COUTTON, C, et al. "Array-CGH in children with mild intellectual disability: a population-based study". *European journal of pediatrics*. 1-9, 2014.

CRAWFORD, D.C., JUAN M.A, AND STEPHANIE L.S. "FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review." *Genetics in Medicine* 3.5: 359-371, 2001.

DA SILVEIRA, MJ, & D'ANTINO, MEF. Inclusão social de pessoas com deficiências e necessidades especiais: cultura, educação e lazer. *Saúde e Sociedade*, 20(2). 377-389, 2011.

DE AMORIM, LM et al. Aconselhamento genético de famílias de pacientes com deficiência intelectual da APAE de São Carlos, São Paulo, Brazil. *Cad. Saúde Colet.*, Rio de Janeiro, 19 (3): 375-8, 2011.

DE LIGHT, J et al. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *New England Journal of Medicine*, 367(20);1921-1929, 2012.

DSM-IV-TR-TM - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais; Autor: American Psychiatric Association; Editora: Artmed; 4º Edição; 2010.

EL-TALLAWY, HN et al. Epidemiology of cerebral palsy in El-Kharga District-New Valley (Egypt). *Brain and Development*;33(5), 406-411, 2011.



FRANÇA, DCC et al. “Síndrome do X Frágil: relato de caso”. *Revista Faipe*;1(1), 1-5, 2011.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (Fiocruz). Deficiência Mental. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/>. Acesso em Julho 2014.

GILISSEN, C, et al. “Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability”. *Nature*. 2014.

GOLDENBERG, A, AND SAUGIER-VEBER, P. "[Genetics of mental retardation]". *Pathologie-biologie*; 58(5): 331-342, 2010.

GONZÁLEZ - DEL POZO, M, et al. Deciphering intrafamilial phenotypic variability by exome sequencing in a Bardet–Biedl family. *Molecular genetics & genomic medicine*, 2014; 2(2), 124-133, 2014.

GREENBERG, JS, et al. “Family Environment and Behavior Problems in Children, Adolescents, and Adults with Fragile X Syndrome.” *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 117(4): 331-346, 2012.

HAMAMY, HANAN. "Consanguineous marriages." *Journal of community genetics*; 3.3: 185-192, 2012.

HOCHSTENBACH, R, et al. “Array analysis and karyotyping: workflow consequences based on a retrospective study of 36,325 patients with idiopathic developmental delay in the Netherlands”. *European journal of medical genetics*, 52(4): 161-169, 2009.

KAUFMAN, L, AYUB, M, & VINCENT, JB. The genetic basis of non-syndromic intellectual disability: a review. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 2(4): 182-209, 2010.

KATSANIS N et al. Triallelic inheritance in Bardet– Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 293: 2256–2259, 2001.

KEPPLER-NOREUIL, KM et al. Brain tissue-and region-specific abnormalities on volumetric MRI scans in 21 patients with Bardet-Biedl syndrome (BBS). *BMC medical genetics*, 12(1): 101, 2011.

KREPISCHI-SANTOS, ACV et al. Whole-genome array-CGH screening in undiagnosed syndromic patients: old syndromes revisited and new alterations. *Cytogenetic and genome research*, 115(3-4): 254-261, 2006.

LEITCH CC, ZAGHLOUL NA, DAVIS EE. Hypomorphic mutations in syndromic encephalocele genes are associated with Bardet-Biedl syndrome. *Nat Genet*, 40: 443–448, 2008.

MALGARIN, J, et al. Perfil de pacientes portadores de Síndrome de Down no período de 1993 a 2003 na cidade de Maringá-PR *Iniciação Científica Cesumar*, 8(1): 53-61, 2007.

MARIS, AF, & TROTT, A. A patogênese genética e molecular da síndrome de Angelman. *J Bras Psiquiatr*, 60(4), 321-30, 2011.

MARIS, AF, et al. Familial mental retardation: a review and practical classification. *Ciência & Saúde Coletiva*, 18(6), 1717-1729, 2013.

MATILAINEN, R, et al. A population-based study on the causes of mild and severe mental retardation. *Acta Paediatrica*, 84(3). 261-266, 1995.

MAULIK, PK, et al. "Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies." *Research in developmental disabilities*, 32.2: 419-436, 2011.

MILLER, DT, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *The American Journal of Human Genetics*, 86(5). 749-764, 2010.

MOESCHLER, J. B., & SHEVELL, M. Clinical genetic evaluation of the child with mental retardation or developmental delays. *Pediatrics*, 117(6), 2304-2316, 2006.

MORAES, AMSMD, MAGNA, LA & FARIA, APM. Prevenção da deficiência mental: conhecimento e percepção dos profissionais de saúde. *Cadernos de Saúde Pública*, 22(3), 685-690, 2006.

MOREIRA, LMA., EL-HANI, CN, GUSMÃO, FAF. A Síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22(2), 96-99, 2000.

NAJMABADI, H, et al. "Deep sequencing reveals 50 novel genes for recessive cognitive disorders." *Nature*, 478(7367): 57-63, 2011.

NG, SB et al. "Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder." *Nature genetics*, 42(1): 30-35, 2009.

PETEAN, EBL, AND MARÍLIA FM. "Paralisia cerebral: conhecimento das mães sobre o diagnóstico e o impacto deste na dinâmica familiar." *Paidéia*, 10.19, 40-46, 2000.

RAUCH, A et al. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *The Lancet*, 380(9854), 1674-1682, 2012.

RIBEIRO, EM. "Aconselhamento genético." *RBM Rev Bras Med*, 58.7, 490-6, 2001.

RODRÍGUEZ-REVENGA, BL, MADRIGAL-BAJO, I AND MILA-RACASENS, M. "Genetic mental retardation." *Revista de neurologia*, 43, S181-6, 2006.

ROPERS, HH. "Genetics of early onset cognitive impairment." *Annual review of genomics and human genetics*, 11,161-187, 2010.

ROPER, F, et al. "Identification of a novel candidate gene for non-syndromic autosomal recessive intellectual disability: the WASH complex member SWIP." *Human molecular genetics*, 20.13, 2585-2590, 2011.

ROTTA, NT. "Paralisia cerebral, novas perspectivas terapêuticas." *Jornal de pediatria* 78.1, 48-54, 2002.

SAIDA, K, et al. A case of Bardet-Biedl syndrome complicated with intracranial hypertension in a Japanese child. *Brain and Development*, 10, 10-13, 2013.

SCHALOCK, RL, RUTH AL, AND KARRIE AS. "The renaming of mental retardation: Understanding the change to the term intellectual disability." *Journal Information*, 45, 2, 2007.

SCHEFER, MA, et al. Prevalence of Pathologies Found in children enroled in an institute of education for exceptional children. 60º CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA. Casa Grande Hotel Resort • Guarujá • SP • Brasil. Disponível em: <http://web3.sbg.org.br/upload/Diagramados/35673.pdf>. Acesso em Agosto 2014.

SDR - Secretaria De Desenvolvimento Regional Da Grande Florianópolis, Mapa da 18ª Região da Grande Florianópolis. Disponível em: <http://www.sdrs.sc.gov.br/sdrgrandeflorianopolis/municipios-da-sdr>. Acesso em Agosto 2014.

SRIVASTAVA, S, et al. Clinical Whole Exome Sequencing in Child Neurology Practice. *Annals of neurology*, 2014.

VAN-BOKHOVEN, H. "Genetic and epigenetic networks in intellectual disabilities." *Annual review of genetics* 45, 81-104, 2011.

VAN K, et al. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *European journal of human genetics*, 13(1), 6-25, 2004.

VIEIRA DKR, et al. Atenção em genética médica no SUS: a experiência de um município de médio porte. *Phys Rev Saúde Coletiva* 23(1), 243–261, 2013.

WHO - Mental Health Gap Action Programme (mhGAP). Disponível em: [http://www.who.int/mental\\_health/mhgap/en/](http://www.who.int/mental_health/mhgap/en/) Acesso em Julho 2014.

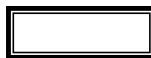
ZAGHLOUL, NA, et al. Functional analyses of variants reveal a significant role for dominant negative and common alleles in oligogenic Bardet–Biedl syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(23), 10602-10607, 2010.

ZANINI, G, CEMIN, NF, & PERALLES, SN. Paralisia cerebral: causas e prevalências. *Fisioter. mov*, 22(3), 375-381, 2009.

## APÊNDICE A - Questionário Escolas Especiais 1



Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências Biológicas  
Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética – BEG  
Laboratório de Neurogenética do Desenvolvimento



LABORATÓRIO DE  
NEUROGENÉTICA DO  
DESENVOLVIMENTO

### QUESTIONÁRIO – ESCOLAS ESPECIAIS

#### IDENTIFICAÇÃO

DATA: \_\_/\_\_/\_\_

ESCOLA \_\_\_\_\_

ENTREVISTADOR \_\_\_\_\_

NOME DE QUEM RESPONDE O QUESTIONÁRIO \_\_\_\_\_

☐ MÃE ☐ PAI ☐ OUTRO

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### DADOS PESSOAIS:

NOME DO

ALUNO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

CIDADE: \_\_\_\_\_ TELEFONE

RESIDENCIAL: \_\_\_\_\_

CELULAR: \_\_\_\_\_ EMAIL: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_ GÊNERO: ☐ FEMININO ☐ MASCULINO DATA DE

NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

CIDADE/ESTADO ONDE

NASCEU: \_\_\_\_\_

COR DA PELE: ☐ NEGRA ☐ PARDA ☐ AMARELA ☐ BRANCA ADOTIVO: ☐ NÃO ☐ SIM

☐ NÃO QUER RESPONDER

DIAGNÓSTICO (COLOQUE O QUE

TIVER): \_\_\_\_\_

#### DADOS FAMILIARES:

NOME DO

PAI: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

ETNIA(AFRICANA, ALEMÃ, ITALIANA, INDIGENA, ETC.):

CIDADE/ESTADO ONDE NASCEU:

PROFISSÃO: \_\_\_\_\_ ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

NOME DA MÃE:

CIDADE/ESTADO ONDE NASCEU:

ETNIA (AFRICANA, ALEMÃ, ITALIANA, INDIGENA, ETC.):

PROFISSÃO: \_\_\_\_\_ ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

TEM IRMÃOS ☐ NÃO ☐ SIM QUANTOS DA MESMA MÃE E DO MESMO PAI: IRMÃOS \_\_\_\_;

IRMÃS \_\_\_\_

MEIO-IRMÃOS POR PARTE DO PAI: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_ MEIO-IRMÃOS POR

MÃE: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_

**HISTÓRICO FAMILIAR – SÓ É RELEVANTE PARA OS PARENTES “DE SANGUE” DO ALUNO**

1- ALGUM DOS PAIS OU IRMÃOS DO ALUNO APRESENTA UM PROBLEMA PARECIDO AO DO ALUNO? ☐

NÃO ☐ SIM

☐ PAI ☐ MÃE ☐ IRMÃO(S)\* \_\_\_\_ ☐ IRMÃ(S) \_\_\_\_

☐ MEIO-IRMÃOS POR PARTE DO PAI: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_ ☐ MEIO-IRMÃOS POR  
MÃE: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_

*\*Coloque a quantidade de irmãos ou irmãs com problema na linha*

2 - ALGUM DOS AVÓS DO ALUNO TEM ALGUM TIPO DE PROBLEMA PARECIDO AO DO ALUNO? ☐ NÃO ☐ SIM  
POR PARTE DE MÃE: ☐ AVÓ ☐ AVÔ POR PARTE DE PAI: ☐ AVÓ ☐ AVÔ

3 - ALGUM DOS TIOS/TIAS DO ALUNO TEM ALGUMA DEFICIÊNCIA MENTAL OU PROBLEMA PARECIDO  
COM O ALUNO? ☐ NÃO

☐ SIM, POR PARTE DA MÃE\*: TIO(S) \_\_\_\_ e TIA(S) \_\_\_\_ ☐ SIM, POR PARTE DE PAI\*: TIO(S)  
\_\_\_\_ e TIA(S) \_\_\_\_

*\*Coloque a quantidade de tios ou tias com problema na linha*

4 - ALGUM DOS PRIMOS DO ALUNO TEM ALGUMA DEFICIÊNCIA MENTAL OU PROBLEMA PARECIDO  
COM O ALUNO? ☐ NÃO ☐ SIM, POR PARTE DA MÃE PRIMOS \_\_\_\_ e PRIMAS \_\_\_\_ ☐ SIM, POR  
PARTE DO PAI PRIMOS \_\_\_\_ e PRIMAS \_\_\_\_

*\*Coloque a quantidade de primos ou primas com problema na linha acima*

5 - ALGUM OUTRO MEMBRO DA FAMÍLIA DO PAI OU DA MÃE DO ALUNO, COMO TIOS OU PRIMOS DA MÃE OU DO PAI, OU **OUTROS** QUE TEM ALGUMA DEFICIÊNCIA MENTAL OU PROBLEMA PARECIDO COM O ALUNO?

☐ NÃO      ☐ SIM, POR PARTE DA MÃE      ☐ SIM, POR PARTE DO PAI

SE TIVER ALGUÉM, SABE QUAL O PROBLEMA E O

PARENTESCO? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6 - ALGUM DOS PAIS OU IRMÃOS DO ALUNO TEM OU TEVE DIFICULDADES SÉRIAS DE APRENDIZADO NA ESCOLA OU PARA ENTENDER COISAS MAIS DIFÍCEIS?      ☐ NÃO

☐ PAI    ☐ MÃE    ☐ IRMÃO(S) \_\_\_\_    ☐ IRMÃ(S) \_\_\_\_

☐ MEIO-IRMÃOS POR PARTE DO PAI: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_ .    ☐ MEIO-IRMÃOS POR MÃE: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_

*\*Coloque a quantidade de irmãos ou irmãs com problema na linha*

COMENTÁRIOS, SE TIVER:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

7 - ALGUÉM NA FAMÍLIA, QUE NÃO FOI MENCIONADO NO QUESTIONÁRIO ATÉ ENTÃO, TEM ALGUMA OUTRA DIFICULDADE, COMO:

- ☐ DEFICIÊNCIA MENTAL, MAS DIFERENTE DA DO ALUNO  
☐ PROBLEMA PARECIDO, MAS É PARENTE MAIS DISTANTE  
☐ PARALISIA CEREBRAL  
☐ TEM OU TEVE CONVULSÃO  
☐ ALGUM DEFEITO DE NASCIMENTO  
☐ NÃO SABE DE NINGUÉM MAIS COM PROBLEMA

SE SIM, ESCREVA QUAL O PARENTESCO E QUAL O PROBLEMA:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

8 – OS PAIS DO ALUNO SÃO PARENTES: ☐ NÃO    ☐ SIM  
 SE FOREM, QUAL É O PARENTESCO DELES:

\_\_\_\_\_

9 – O ALUNO QUANDO RECÉM-NASCIDO FEZ O TESTE DO PEZINHO?

☐ NÃO    ☐ SIM    ☐ SIM, COM PROBLEMA: SABE

QUAL? \_\_\_\_\_

10 – FOI FEITO EXAME DE GENÉTICO DE CROMOSSOMOS (CARIÓTIPO)? ☐ NÃO    ☐ SIM, NORMAL

☐ SIM, COM ALTERAÇÃO –

QUAL? \_\_\_\_\_

11 – ANOTE ABAIXO SE TEM ALGUMA OUTRA INFORMAÇÃO QUE CONSIDERE IMPORTANTE



## APÊNDICE B - Questionário Escolas Especiais 2



Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências Biológicas  
Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética – BEG  
Laboratório de Neurogenética do Desenvolvimento

### QUESTIONÁRIO – ESCOLAS ESPECIAIS



LABORATÓRIO DE  
NEUROGENÉTICA DO  
DESENVOLVIMENTO

DATA: \_\_/\_\_/\_\_

ESCOLA \_\_\_\_\_ ENTREVISTADOR \_\_\_\_\_

NOME DE QUEM RESPONDE O QUESTIONÁRIO \_\_\_\_\_ ☐ MÃE ☐ PAI ☐ OUTRO

OBSERVAÇÕES: \_\_\_\_\_

#### DADOS PESSOAIS:

NOME DO ALUNO: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_\_ GÊNERO: ☐ FEMININO ☐ MASCULINO DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_

COR DA PELE: ☐ NEGRA ☐ PARDA ☐ AMARELA ☐ BRANCA ADOTIVO: ☐ NÃO ☐ SIM ☐ NÃO QUER RESPONDER

CIDADE/ESTADO ONDE NASCEU: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

CIDADE: \_\_\_\_\_ TELEFONES DE CONTATO \_\_\_\_\_

RESPONSÁVEL: ☐ MÃE ☐ PAI ☐ OUTRO \_\_\_\_\_

MOTIVO PELO QUAL FREQUENTA A ESCOLA ESPECIAL \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ PERCEBIDO EM QUE IDADE: \_\_\_\_\_

ANDA: ☐ SIM ☐ NÃO A PARTIR DE QUE IDADE? \_\_\_\_\_ TEM BOM EQUILÍBRIO: ☐ SIM ☐ NÃO

FALA: ☐ MUITO BEM ☐ BEM ☐ POUCO ☐ DIFÍCIL DE ENTENDER ☐ NÃO FALA A PARTIR DE QUE IDADE? \_\_\_\_\_

CONVULSÃO ☐ NÃO ☐ UMA/POUCAS ☐ VÁRIAS/MUITAS ☐ CONTROLADA C/ MEDICAÇÃO IDADE DE INÍCIO: \_\_\_\_\_

VISÃO: ☐ BOA ☐ FRACA ☐ CEGUEIRA AUDIÇÃO: ☐ BOA ☐ FRACA ☐ SURDEZ

CARACTERÍSTICA FÍSICA DIFERENTE NA ☐ CABEÇA ☐ OLHOS ☐ ORELHA ☐ MÃOS/PÉS ☐ GENITÁLIA ☐ OUTRA ☐ NÃO

EXPLIQUE: \_\_\_\_\_

PRECISA DE AJUDA PARA COMER ☐ SIM ☐ NÃO SE VESTIR ☐ SIM ☐ NÃO TOMAR BANHO ☐ SIM ☐ NÃO

LÊ ☐ BEM ☐ POUCO ☐ NÃO ESCRIVE ☐ BEM ☐ POUCO ☐ NÃO FAZ CONTAS ☐ BEM ☐ POUCO ☐ NÃO

#### DADOS FAMILIARES:

NOME DO PAI: \_\_\_\_\_

CIDADE/ESTADO ONDE NASCEU: \_\_\_\_\_

PROFISSÃO: \_\_\_\_\_ ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

NOME DA MÃE: \_\_\_\_\_

CIDADE/ESTADO ONDE NASCEU: \_\_\_\_\_

PROFISSÃO: \_\_\_\_\_ ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

NOME DA MÃE:

\_\_\_\_\_

CIDADE/ESTADO ONDE NASCEU:

PROFISSÃO: \_\_\_\_\_ ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

TEM IRMÃOS ☐ NÃO ☐ SIM QUANTOS DA MESMA MÃE E DO MESMO PAI: IRMÃOS \_\_\_\_;

IRMÃS \_\_\_\_

MEIO-IRMÃOS POR PARTE DO PAI: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_.

MEIO-IRMÃOS PELA MÃE: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_

**HISTÓRICO FAMILIAR – SÓ É RELEVANTE PARA OS PARENTES BIOLÓGICOS “DE SANGUE” DO ALUNO**

☐ NÃO CONHECE A FAMÍLIA BIOLÓGICA DO ALUNO ☐ DESCONHECE FAMÍLIA DO PAI ☐

DESCONHECE FAMÍLIA DA MÃE

1- ALGUM DOS PAIS OU IRMÃOS DO ALUNO TEM ALGUMA DIFICULDADE PARECIDA A DO ALUNO? ☐

NÃO ☐ SIM

☐ PAI ☐ MÃE ☐ IRMÃO(S)\* \_\_\_\_ ☐ IRMÃ(S) \_\_\_\_ \*Coloque a quantidade de irmãos ou irmãs com problema

TIPO DE DIFICULDADES

E: \_\_\_\_\_

—

☐ MEIO-IRMÃOS POR PAI: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_ ☐ MEIO-IRMÃOS PELA MÃE: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_

TIPO DE DIFICULDADES

E: \_\_\_\_\_

—

2 - ALGUM DOS AVÓS DO ALUNO TEM ALGUMA DIFICULDADE PARECIDA A DO ALUNO? ☐ NÃO ☐ SIM  
PELO LADO DA MÃE: ☐ AVÓ ☐ IRMÃO DA AVÓ ☐ IRMÃ DA AVÓ ☐ AVÔ ☐ IRMÃ DO AVÔ ☐ IRMÃO DO AVÔ

TIPO DE DIFICULDADES

E: \_\_\_\_\_

—

\_\_\_\_\_

---

PELO LADO DO PAI: ☐ AVÓ ☐ IRMÃO DA AVÓ ☐ IRMÃO DA AVÓ ☐ AVÓ ☐ IRMÃ DO AVÓ ☐ IRMÃO DO AVÓ  
 TIPO DE DIFICULDADES

E: \_\_\_\_\_

—

---

3 - ALGUM DOS **TIOS/TIAS DO ALUNO** TEM ALGUMA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL OU PROBLEMA PARECIDO COM O ALUNO?

☐ NÃO ☐ SIM, IRMÃOS DA MÃE\*: TIO(S) \_\_\_\_ e TIA(S) \_\_\_\_ ☐ SIM, IRMÃOS DO PAI\*: TIO(S) \_\_\_\_ e TIA(S) \_\_\_\_

*\*Coloque a quantidade de tios ou tias com problema na linha*

TIPO DE DIFICULDADES

E: \_\_\_\_\_

—

---

4 - ALGUM DOS **PRIMOS DO ALUNO** TEM ALGUMA DEFICIÊNCIA INTELCTUAL OU PROBLEMA PARECIDO COM O ALUNO?

☐ NÃO ☐ SIM, FILHOS DE IRMÃ DA MÃE PRIMOS \_\_\_\_ e PRIMAS \_\_\_\_ ☐ SIM, FILHOS DE IRMÃO DA MÃE PRIMOS \_\_\_\_ e PRIMAS \_\_\_\_

☐ SIM, FILHOS DE IRMÃ DO PAI: PRIMOS \_\_\_\_ e PRIMAS \_\_\_\_ ☐ SIM, FILHOS DE IRMÃO DO PAI: PRIMOS \_\_\_\_ e PRIMAS \_\_\_\_

*\*Coloque a quantidade de primos ou primas com problema na linha acima*

TIPO DE DIFICULDADES

E: \_\_\_\_\_

—

---

5 - ALGUM OUTRO MEMBRO DA FAMÍLIA DO PAI OU DA MÃE DO ALUNO, COMO **TIOS OU PRIMOS DA MÃE OU DO PAI**, OU **OUTROS** QUE TEM ALGUMA DEFICIÊNCIA INTELECTUAL OU PROBLEMA PARECIDO COM O ALUNO?

☐ NÃO ☐ SIM, POR PARTE DA MÃE ☐ SIM, POR PARTE DO PAI

SE TIVER ALGUÉM, SABE QUAL O PROBLEMA E O

PARENTESCO? \_\_\_\_\_

—

---

6 - ALGUM DOS **PAIS OU IRMÃOS DO ALUNO** TEM OU TEVE DIFICULDADES **SÉRIAS** DE APRENDIZADO NA ESCOLA OU PARA ENTENDER COISAS MAIS DIFÍCEIS? ☐ NÃO

☐ PAI ☐ MÃE ☐ IRMÃO(S) \_\_\_\_ ☐ IRMÃ(S) \_\_\_\_

☐ MEIO-IRMÃOS POR PARTE DO PAI: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_.

☐ MEIO-IRMÃOS POR MÃE: MENINOS \_\_\_\_; MENINAS \_\_\_\_

*\*Coloque a quantidade de irmãos ou irmãs com problema na linha*

COMENTÁRIO SE TIVER:

---



---



---

7 - ALGUÉM NA FAMÍLIA, QUE NÃO FOI MENCIONADO NO QUESTIONÁRIO, TEM ALGUMA OUTRA DIFICULDADE, COMO:

- ☐ DEFICIÊNCIA INTELECTUAL, MAS DIFERENTE DA DO ALUNO
- ☐ PROBLEMA PARECIDO, MAS É PARENTE MAIS DISTANTE
- ☐ PARALISIA CEREBRAL
- ☐ TEM OU TEVE CONVULSÃO
- ☐ ALGUM DEFEITO DE NASCIMENTO
- ☐ NÃO SABE DE NINGUÉM MAIS COM PROBLEMA

SE SIM, ESCREVA QUAL O PARENTESCO E QUAL O PROBLEMA:

---



---



---

8 – OS PAIS DO ALUNO SÃO PARENTES: ☐ NÃO ☐ SIM

SE FOREM, QUAL É O PARENTESCO DELES:

---

9 – O ALUNO QUANDO RECÉM-NASCIDO FEZ O TESTE DO PEZINHO?

- ☐ NÃO ☐ SIM ☐ SIM, COM PROBLEMA: SABE

QUAL? \_\_\_\_\_

10 – FOI FEITO EXAME GENÉTICO DE CROMOSSOMOS (CARIÓTIPO)? ☐ NÃO ☐ SIM, NORMAL

☐ SIM, COM ALTERAÇÃO –

QUAL? \_\_\_\_\_

---



---

11 – TEVE PROBLEMAS NA GESTAÇÃO? ☐ NÃO ☐ FEBRE ALTA ☐ RUBÉOLA ☐ TOXOPLASMOSE

☐ DIABETES ☐ QUEDA

☐ CITOMEGALOVIRUS ☐ CONVULSÃO ☐ ALCOOL ☐ MEDICAÇÕES ☐ DROGAS ILÍCITAS ☐

MAUS TRATOS ☐ OUTROS

EXPLIQUE \_\_\_\_\_

---

12 – O PARTO FOI: ☐ NO PRAZO ☐ PRÉ-MATURO ☐ PASSOU DO PRAZO ☐ TRANQUILO ☐

MUITO COMPLICADO

☐ NORMAL ☐ FORCEPS ☐ CESÁREO

13 - O BEBÊ ☐ CHOROU LOGO ☐ TEVE POUCO OXIGÊNIO NO PARTO ☐ ALGUM PROBLEMA LOGO QUE NASCEU  
EXPLIQUE \_\_\_\_\_

13 – O QUE ACREDITA SER A CAUSA PARA AS DIFICULDADES DE SEU FILHO/FILHA?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

11 – ANOTE ABAIXO SE TEM ALGUMA OUTRA INFORMAÇÃO QUE CONSIDERE IMPORTANTE

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre Esclarecido – Etapa 1



Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências Biológicas  
Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética – BEG  
Laboratório de Neurogenética do Desenvolvimento



### ESTUDO: “Deficiência Mental Hereditária: Prevalência e Etiologia” – Etapa 1

Eu, Angelica Francesca Maris, bióloga, doutora em genética e professora da Universidade Federal de Santa Catarina, estou coordenando uma pesquisa sobre deficiência mental hereditária, junto com outros pesquisadores geneticistas e médicos. Estamos convidando sua família para participar desta pesquisa, pois estamos tentando descobrir quantos dos alunos das escolas especiais da Região da Grande Florianópolis tem parentes com uma deficiência parecida ou com uma grande dificuldade de aprendizado.

Ninguém sabe se é comum ou raro outros na mesma família também terem deficiência ou problemas de aprendizado. E isto nós estamos tentando descobrir. A participação das famílias nessa pesquisa é muito importante, pois se houver muitas famílias onde mais de uma pessoa tem o mesmo problema, vamos chamar a atenção dos responsáveis pela saúde pública para isto. Será necessário que encontrem maneiras mais eficientes de ajudar essas famílias. Por isto vamos pedir que você responda um questionário de uma folha que será suficiente para termos uma informação inicial.

Naturalmente você decide se quer ou não participar dessa pesquisa.

Depois de termos as respostas dos questionários, nós vamos selecionar vários daqueles que responderam para fazermos uma entrevista mais detalhada. Para esta entrevista vamos escolher as famílias nas quais parece que tem mais de uma pessoa com deficiência, mas também famílias onde o filho (ou filha) que estuda na escola especial é a única pessoa na família com esse tipo de problema. Nessa entrevista vamos perguntar sobre tudo que puder ser importante para o entendermos o problema de seu filho (ou filha). Vamos perguntar como foi a gravidez, como foi o parto, como o bebê nasceu, como se desenvolveu, sobre quantos irmãos e parentes têm e sobre os exames que os médicos pediram para fazer.

As famílias onde realmente achamos que mais de uma pessoa tem o mesmo tipo de deficiência mental e onde não se sabe a causa do problema serão convidadas a participar de outra parte da pesquisa onde vamos tentar descobrir o que é que está acontecendo.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária, não custará nada e não determinará qualquer risco incomum. As informações que você prestar vão ser tratadas com confidencialidade e não serão divulgados.

Você pode desistir de participar do projeto em qualquer momento, é só avisar a mim ou outra pessoa da equipe com quem você está tendo contato, ou me ligar no telefone abaixo.

Você tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Se houver alguma informação que possa ser importante para você ou sua família, lhe informarei a respeito.

Se você quiser falar comigo, pode me ligar ou escrever um e-mail ou então pedir para o pessoal da APAE para entrar em contato. Meu telefone na UFSC é 3721-9887 e meu e-mail é [afmaris@ccb.ufsc.br](mailto:afmaris@ccb.ufsc.br).

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos de divulgação científica e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível a identificação de você ou sua família.

Se você concordar em participar da pesquisa, por favor, preencha e assine o questionário que você está recebendo agora, pois só então daremos início a pesquisa com sua família.

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

Endereço: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Telefone: (   )

## APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre Esclarecido – Etapa 2



Universidade Federal de Santa Catarina  
Centro de Ciências Biológicas  
Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética – BEG  
Laboratório de Neurogenética do Desenvolvimento



### ESTUDO: “Deficiência Mental Hereditária: Prevalência e Etiologia” – Etapa 2

Eu, Angélica Francesca Maris, bióloga, doutora em genética e professora da Universidade Federal de Santa Catarina, estou coordenando uma pesquisa sobre deficiência mental hereditária, junto com outros pesquisadores geneticistas e médicos.

Estamos convidando você a participar da pesquisa sobre deficiência mental hereditária onde estamos tentando descobrir mais sobre o assunto e também sobre a causa da deficiência que atinge uma ou mais pessoas de sua família.

Para isto talvez seja necessário que seu filho(a) seja examinado por um dos médicos participantes do projeto e seja aconselhado realizar exames de sangue, de imagem (como raios-X, ou outros de imagem, inclusive fotografias) e exames genéticos (para o qual será necessário tirar sangue, como para qualquer outro exame de sangue) para procurarmos a causa da deficiência, caso ainda não se saiba o que é. Também pode ser necessário vermos exames que já foram feitos anteriormente.

As amostras biológicas coletadas no decorrer do projeto permanecerão armazenadas para investigação aprofundada que talvez não consiga ser realizada no decorrer do prazo do projeto. Caso forem usadas para outro projeto, tentaremos obter novo consentimento de você e, caso isto não for possível, o comitê de ética da UFSC decidirá sobre se podem ou não serem utilizadas, sempre garantindo seu anonimato e sua segurança.

É importante saber que mesmo que for possível descobrir o que causou o problema na família, isto não vai permitir curar aqueles que têm o problema. Às vezes o conhecimento da causa genética do problema torna possível para as outras pessoas da família fazerem exames para verificar se elas tem risco de ter filhos com o mesmo problema ou se não correm este risco.

Não haverá compensações pessoais para os participantes em qualquer fase do estudo. As consultas e exames que forem realizados para a pesquisa não terão custo para os participantes. Porém o participante terá que arcar com as despesas que envolvem o seu deslocamento até o médico e para realizar exames em Florianópolis. É possível que o médico sugira algum exame genético mais avançado, que não dê para fazer como parte da pesquisa, neste caso os pais decidem o que fazer.

Sua participação nesta pesquisa é voluntária e não determinará qualquer risco incomum. As informações que você prestar vão ser tratadas com confidencialidade e não serão divulgadas.



Você pode desistir de participar do projeto ou solicitar suas amostras biológicas em qualquer momento e sem nenhum problema, é só avisar a mim ou outra pessoa da equipe com quem você está tendo contato.

Você tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas. Se houver alguma informação que possa ser importante para você ou sua família, lhe informarei a respeito, caso desejar.

Se você quiser falar comigo, pode me ligar ou escrever um e-mail ou então pedir para o pessoal da APAE me constatar. Meu telefone na UFSC é 3721-9887 e meu e-mail é [afmaris@ccb.ufsc.br](mailto:afmaris@ccb.ufsc.br).

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para pesquisa e os resultados serão veiculados através de artigos de divulgação científica e/ou em encontros científicos e congressos, sem nunca tornar possível a identificação de você ou sua família.

Se você concordar em participar da pesquisa “Deficiência Mental Hereditária: Prevalência e Etiologia”, por favor, preencha os itens 1 e 2 abaixo, o seu nome e assine o documento, pois só então daremos início a pesquisa.

1 - Quero saber dos resultados dos exames que possam ser importantes para mim:

(   ) Sim; (   ) Não

2 - Concordo com o armazenamento de minhas amostras de sangue e DNA junto a coordenadora do projeto e da Clínica Neurogene (codificadas de forma que não possam ser identificadas por pessoas que não fazem parte da pesquisa).

(   ) Sim; (   ) Não

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nome do participante

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

Endereço:.....  
.....

Telefone: (   )